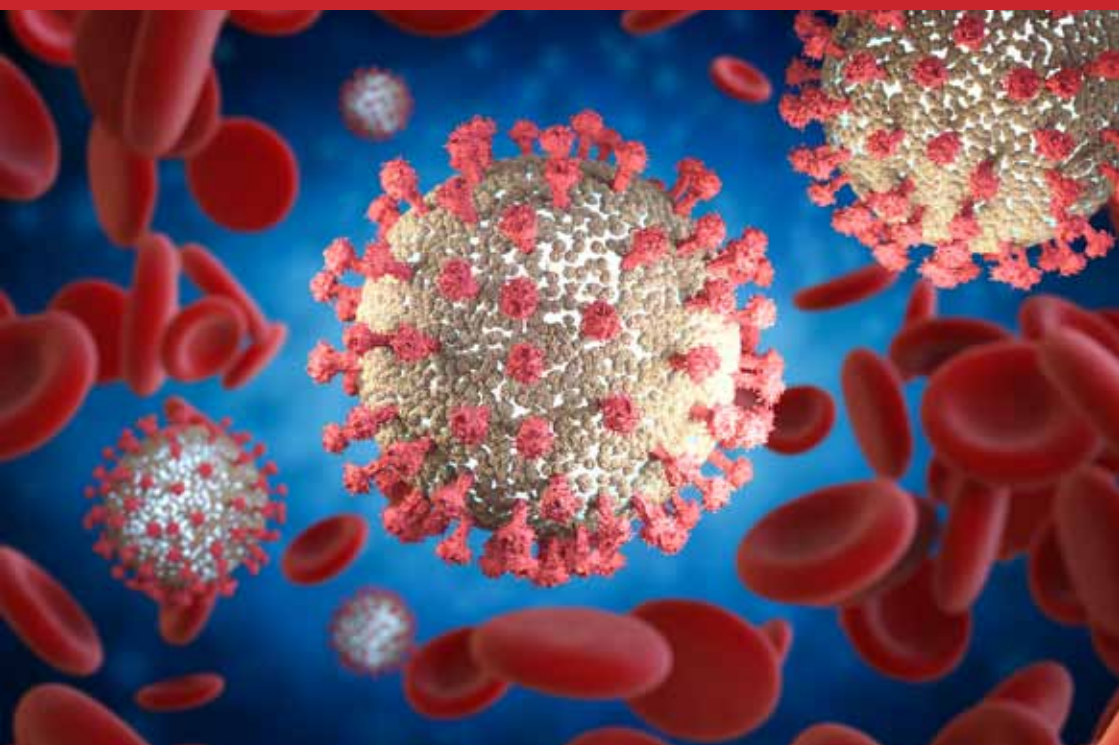


ИНТЕРФЕРОНЫ:

РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕСТО В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МЗ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МЗ РФ

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ЛИГА ВРАЧЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДА»

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ПО СОДЕЙСТВИЮ ПОСЛЕДИПЛОМУ ОБРАЗОВАНИЮ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ

ББК

Рецензенты:

Скрипченко Наталья Викторовна – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Легонькова Татьяна Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Николаева Ирина Венидиктовна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Пособие утверждено Учебно-методическим Советом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России

ИНТЕРФЕРОНЫ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕСТО В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19

Пособие содержит обобщенный и систематизированный материал, отражающий современные представления о роли интерферонов в патогенезе COVID-19, а также об их использовании в лечении и профилактике инфекций, вызванных вирусом SARS-CoV-2. Показано, что активность системы интерферонов является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19 и определяет тяжесть течения заболевания и его исходы. Обоснованы основные подходы терапии новой коронавирусной инфекции с использованием препаратов интерферонов, в том числе в педиатрической практике.

Методическое пособие предназначено для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, врачей-реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционных стационаров, врачей скорой медицинской помощи, а также иных специалистов, работающих в сфере организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19

РАБОЧАЯ ГРУППА

Косенкова Тамара Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Институт медицинского образования, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, вице-президент МОО «Лига врачей Северо-Запада», Санкт-Петербург

Никитина Ирина Леоровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Институт медицинского образования, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, Санкт-Петербург

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-неонатолог Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, президент МОО «Лига врачей Северо-Запада», Санкт-Петербург

Лобзин Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава РФ

Дондурей Елена Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородиной Минздрава России, заведующая инфекционным отделением ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филотова, врач-инфекционист высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Тимченко Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям у детей МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург

Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора» по научной работе, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), член-корреспондент РАН

Акимкин Василий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, президент ассоциации врачей по содействию последипломному образованию врачей-педиатров

Османов Исмаил Магомедович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заслуженный врач Москвы, главный врач ДКБ им. З.А. Башляевой, главный педиатр города Москвы, главный детский нефролог города Москвы

Караулов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Каложный Олег Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Краснопольский Владислав Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, академик РАН, президент ГБУЗ МО МОНИИАГ

Мазанкова Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ДЗМ и ЦФО РФ, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО МЗ РФ, заслуженный врач России

Костинов Михаил Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Баранов Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ СФО и Красноярскому краю, заслуженный работник высшей школы РФ, Красноярск

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Скрипченко Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», ЗДН, Санкт-Петербург

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Николаева Ирина Венедиктовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

В написании пособия авторы руководствовались методическими рекомендациями:

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации МЗ России от 03.03.2020 (версия 3); Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации МЗ России от 08.04.2020 (версия 5); Временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19, версия 2 (от 16.04.2020); Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции». 28.04.2020; Временные методические рекомендации МЗ РФ (версия 7 (05.2020) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»; Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2 от 07.2020); Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей, Москва 2020, под редакцией М.П. Костинова, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова; Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 7 (от 03.06.2020); Временное практическое руководство «COVID-19. Законы познания и алгоритмы управления. Опыт столичного здравоохранения», Москва, 2020; Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей» от 24.04.2020, версия 1; Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 8 (от 03.09.2020); Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 8.1 (от 01.10.2020). Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 9 (от 26.10.2020 года)

А также: Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории Российской Федерации регламентированы распоряжениями Правительства Российской Федерации от 30.01.2020 № 140-р, от 31.01.2020 № 154-р, от 03.02.2020 № 194-р, от 18.02.2020 № 338-р, от 27.02.2020 № 447-р, от 27.02.2020 № 446-р, от 27.02.2020 № 448-р от 16.03.2020 № 635-р, от 06.03.2020 № 550-р, от 12.03.2020 № 597-р, от 14.03.2020 № 622-р, от 16.03.2020 № 730-р, от 27.03.2020 № 763-р и постановлениями главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9, от 03.04.2020 № 10, от 13.04.2020 № 11, от 22.05.2020 № 15, от 07.07.2020 № 18, от 13.07.2020 № 20, от 15.07.2020 № 21 и постановлениями главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. приказов Минздрава России от 27.03.2020 № 246н, от 02.04.2020 № 264н, от 29.04.2020 № 385н, от 18.05.2020 № 459н, от 29.05.2020 № 513н, от 07.07.2020 № 685н).

Вместе с тем на основании уже известных в настоящее время механизмов патогенеза COVID-19 и роли интерферонов в развитии новой коронавирусной инфекции считаем теоретически обоснованным и клинически возможным более широкое применение препаратов рекомбинантных интерферонов в качестве как профилактических, так и лечебных средств, о которых идет речь в настоящем пособии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сокращения, встречающиеся в тексте

COVID-19	COronaVirus Disease 2019
RNA – РНК	рибонуклеиновая кислота
DNA – ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ACE-2	ангиотензин-превращающий фермент-2
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
IFN	интерфероны
IRFs	IFN-регулирующие факторы (interferon regulatory factors),
ssRNA	(оцРНК) – односпиральная/одноцепочечная РНК
dsRNA	(дцРНК) – двуспиральная (двучепочечная) РНК
Spike protein	S-протеин – шиповидный S-белок вируса SARS-CoV-2, придающий ему форму солнечной короны и определяющий его взаимодействие с клетками-мишенями
TMPRSS2	трансмембранная сериновая протеаза 2 (transmembrane protease serine 2)
ISG	IFN-стимулированные гены
LPS	липолисахариды.

Аннотация

SARS-CoV-2 – RNA-содержащий вирус, определивший развитие пандемии COVID-19, использует в качестве рецепторов входа мембрано-ассоциированные молекулы ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), которые экспрессируются эпителиальными клетками носовой, ротовой полости, языка, конъюнктивы глаз, трахеи, бронхов, кардиомиоцитами и другим клетками нашего организма, но основной его мишенью являются альвеолоциты II типа, синтезирующие сурфактант и лизоцим, поэтому нарушение дыхания и мукоцилиарного клиренса являются рано и быстро развивающимися симптомами коронавирусной инфекции.

Выраженность воспалительного ответа при COVID-19 зависит от вирулентности возбудителя и резистентности организма: при низковирулентных штаммах SARS-CoV-2 первичная фиксация вируса происходит в клетках мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, а своевременный и адекватный иммунный ответ сдерживает распространение и репликацию вируса, следствием чего является развитие легких, порой бессимптомных форм заболевания. Высоковирулентный штамм SARS-CoV-2, особенно при недостаточности ранних этапов противовирусной защиты, поражая альвеолоциты II типа, запускает секрецию большого количества провоспалительных цитокинов/хемокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF и др.), в меньшей степени – TNF и IL-6 и совсем минимально – IFN α / β , следствием чего является развитие более тяжелых форм COVID-19.

IFN I типа – важнейшие цитокины врожденного иммунитета – характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов, бактерий и других инфекционных агентов, действуют на все этапы размножения вирусов независимо от их таксономического профиля (от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, но особенно эффективно – на стадии транскрипции, трансляции и сборки), что переводит клетку в особое состояние «невосприимчивости к вирусной инфекции». Кроме того, IFN I типа повышают активность многих факторов врожденного и адаптивного иммунитета: цитотоксичность NK клеток, а также антиген-специфический лизис вирус-инфицированных клеток-мишеней CD8+ Т-лимфоцитами. При этом IFN I типа нечувствительны к антителам против вирусов и обладают последствием – удаление IFN из среды сохраняет способность клеток подавлять размножение вирусов.

Вирус SARS-CoV-2 обладает механизмами активной и пассивной эвазии (ускользания) от факторов врожденного иммунитета, в том числе и от IFN, путем блокирования паттерн-распознающих рецепторов, а также нарушения IFN-сигналинга, следствием чего является отсутствие индукции IFN-связанных генов в инфицированных SARS-CoV-2 клетках и, как следствие, снижение или полное отсутствие синтеза клеткой противовирусных цитокинов, что приводит к прогрессирующей репликации вирусов. Механизм продукции провоспалительных цитокинов в условиях нарастающей вирусной нагрузки становится гипервоспалительным, что может приводить к «цитокиновому шторму» и тяжелому течению коронавирусной инфекции.

Вначале экспериментальные, а затем и клинические исследования показали, что SARS-CoV-2 чувствителен к виростатическому действию экзогенных IFN I типа. При этом отмечается дозо-зависимый эффект подавления репликации SARS-CoV-2 экзогенными IFN I типа. Доказана терапевтическая эффективность применения IFN I типа на разных этапах развития COVID-19, но особенно в раннем периоде инфекции (на 1–2 сутки), когда наблюдается задержка синтеза эндогенного IFN с одновременной активной репликацией вирулентного SARS-CoV-2 и началом синтеза провоспалительных цитокинов. Введение экзогенного IFN существенно снижает уровень репликации вируса и, соответственно, уменьшает тяжесть формируемого воспалительного ответа или предотвращает его совсем.

Следовательно, применение IFN при коронавирусной инфекции как с лечебной, так и профилактической целью, патогенетически оправдано.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра детских болезней

ОДОБРЕНО
Учебно-методическим советом
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

«27» 11 2020 г.
Протокол № 16/2020

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России



Е.В. Шляхто
27 11 2020 г.

Заседание Ученого совета

«27» 11 2020 г.

Протокол № 8

**ИНТЕРФЕРОНЫ:
РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕСТО ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19**

Учебное пособие для врачей

Рекомендовано для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, врачей-реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционных стационаров, врачей скорой медицинской помощи

Санкт-Петербург
2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Источники и пути передачи вируса SARS-CoV-2	7
Эпидемиологические и клинические особенности COVID-19.....	9
Строение вируса SARS-CoV-2 и его взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней.....	12
Интерфероны как факторы врожденного иммунитета	17
Распознавание вирусной RNA и синтез IFN	20
Механизм противовирусного действия интерферонов	24
Механизмы эвазии (ускользания) вируса SARS-CoV-2	27
Интерфероны как лекарственные препараты при COVID-19 (экспериментальные данные)	32
Интерфероны как лекарственные препараты при COVID-19 (клинические данные)	35
Извлечение из методических рекомендаций.....	43
Список литературы.....	45
Приложение 1	
Препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β с антиоксидантами (аскорбиновая кислота и токоферола ацетат) – коммерческое название ВИФЕРОН®	56
Приложение 2	
Препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β – коммерческое название – Гриппферон®	58

В последние месяцы во всем мире, в том числе и в России, нарастает количество людей, заболевших новой вирусной инфекцией (COVID-19), вызванной коронавирусом (SARS-CoV-2).

Коронавирусы (Coronaviridae, CoV) – большое семейство крупных оболочечных РНК-содержащих вирусов, впервые выделенных от больного с острым ринитом в 1965 году *D. Tyrrell* и *M. Bynoe* [1, 2] и в 1967 году *K. McIntosh* (в культуре клеток трахеи) [2] – являются возбудителями зоонозных инфекций, которые передаются между животными (млекопитающие, птицы, земноводные и, предположительно, рептилии) и людьми [3] и относятся к роду *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*, отряд *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, подсемейство *Coronavirinae*. В настоящее время выделяют четыре подсемейства (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*) и более 40 видов коронавирусов, список которых постоянно пополняется вследствие спонтанных мутаций, поэтому все виды коронавирусов потенциально могут быть опасными для человека [3, 4]. Сегодня для людей опасность представляют альфа- и бетакоронавирусы.

На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций

На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций [3]. До 2002 года было известно о существовании четырех коронавирусов (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1), которые, циркулируя круглогодично, вызывали, как правило, поражение верхних дыхательных путей легкой или средней степени тяжести. В 2002 году был выделен *Betacoronavirus SARS-CoV*, который вызывал атипичную пневмонию у людей с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС-SARS), а в 2012 году зарегистрированы заболевания, вызванные другим *Betacoronavirus* (MERS-CoV), получившие название MERS (респираторный синдром у жителей Аравийского полуострова – ближневосточный респираторный синдром – Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus) [1, 5].

Новый коронавирус, вышедший в циркуляцию среди людей в конце 2019 года, которому Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название SARS-CoV-2, является одноцепочечным РНК-содержащим *Betacoronavirus*, который отнесен к II группе патогенности, как и его непрямые предшественники вирус SARS-CoV и MERS-CoV [6, 7, 8].

SARS-CoV-2, являющийся высокомолекулярной копией вируса SARS-CoV (на 79%), однако с меньшей степенью тяжести вызываемых им заболеваний и более низкими показателями летальности, определил пандемию новой коронавирусной инфекции, которая началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, 30 января 2020 года ВОЗ признала распространение этого заболевания глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, а 11 февраля 2020 года ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease – 2019). 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии COVID-19.



Источники и пути передачи вируса SARS-CoV-2

Основным источником инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, является как больной человек, так и находящийся в инкубационном периоде. В последнее время показано, что источником возбудителей коронавирусной инфекции может быть человек при бессимптомном течении заболевания.

Передача возбудителя осуществляется в основном **воздушно-капельным** (при кашле, чихании, в том числе при разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии [9]), **воздушно-пылевым**, реже – **контактным** (при рукопожатии и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком) путями, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом [3, 10]. Подавляющее большинство заражений возникает при контакте с клинически манифестированными случаями (у 1–5%), передача возбудителя чаще всего осуществляется в семейных кластерах (75–85%), возможна передача инфекции от детей с бессимптомным течением взрослым [3, 11].

Клинические и вирусологические исследования с анализом биологического материала, полученного от пациентов с подтвержденной инфекцией, демонстрируют, что наиболее высококонтагиозным является выделение вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей (нос и горло) на ранних стадиях заболевания в течение первых 3 дней с момента появления симптомов [12].

Кроме того, обсуждается возможность **фекально-орального** пути передачи вируса, так как РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий у 8 из 10 обследованных (методом ПЦР) детей-пациентов в течение нескольких недель после выздоровления и нормализации мазков из носоглотки, что повышает вероятность экскреции вируса с калом и фекально-оральной передачи инфекции [13].

Li Diangeng et al. установили, что SARS-CoV-2 может **передаваться половым путем**: у 15,8% заболевших в сперме был выявлен вирус, при этом 26,7% из них находились в острой стадии инфекции, а 8,7% считались выздоровевшими [14].

Вопрос о **трансплацентарной передаче** SARS-CoV-2 пока не нашел однозначного решения, так как в ряде исследований показано, что в амниотической жидкости, пуповинной крови, мазках из носоглотки новорожденных, плацентарных образцах, отделяемом из половых путей, грудном молоке COVID-19-инфицированных женщин вирус (по результатам ПЦР) обнаружен не был. Однако у всех детей, родившихся в результате кесарева сечения, были выявлены специфические антитела IgM и IgG, а также повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6) [15], при этом известно, что IgG-антитела проникают через плаценту начиная с конца второго триместра беременности и к моменту рождения достигают высоких концентраций, в то же время IgM из-за большего размера молекулы не передаются от матери плоду, что говорит о возможности его синтеза в организме новорожденного [15]. В исследованиях *Schwartz D.A. et al.* из 38 случаев заболевания COVID-19 у беременных ни в одном из них не установлено наличия внутриутробной передачи инфекции [16]. При этом установлено, что экспрессия рецептора ACE2 значительно повышается в период гестации, что может способствовать большей восприимчивости к SARS-CoV-2 у беременных [17].

При комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды от нескольких часов до 3 суток, при этом в высушенном виде – до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток

Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды от нескольких часов до 3 суток, при этом в высушенном виде – до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH 4 и pH 11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C – в течение 45 минут, при 70 °C – в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [18].



Эпидемиологические и клинические особенности COVID-19

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к развитию острого инфекционного поражения респираторного тракта с типичными катаральными симптомами и клинически может протекать как сезонные ОРЗ. У большинства людей с COVID-19 (80% пациентов) развивается легкая (40%) или умеренная (40%) (среднетяжелая) форма заболевания, примерно у 15% выявляют тяжелую форму (тяжелая пневмония), требующую кислородной поддержки, а еще 5% пациентов имеют критическое течение заболевания с развитием дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса и септического шока, тромбоэмболии и/или полиорганной недостаточности, включая острую почечную и сердечную недостаточность [19].

Смертность при COVID-19 колеблется от 1 до 5%, наиболее тяжелые формы заболевания развиваются у пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарным диабетом и др. [20, 21, 22].

Для коронавирусной инфекции характерен более длительный инкубационный период (от 2 до 14 дней, в среднем – 5,2 дня). В этот период вирус легко передается от инфицированного лица здоровому [3]. Выделение вируса SARS-CoV-2 от больного максимально в первые трое суток от начала болезни и может отмечаться уже за 48 часов до появления первых клинических симптомов [3]. При этом высокая лихорадка и катаральные симптомы, характерные для COVID-19, могут встречаться и при других ОРВИ. Заподозрить инфекцию COVID-19 следует при любом случае острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °C и наличие одного или более из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, затрудненное дыхание, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, насморк, миалгия, головная боль, общая слабость, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии ($SpO_2 \leq 95\%$) [18, 19]. У детей коронавирусная инфекция встречается реже [23] (1–5%) [24], а течение более легкое, чем у взрослых пациентов [11,

24, 25]. В клинической картине преобладают респираторные явления и лихорадочный синдром [24], а риск смерти при тяжелой форме COVID-19 для детей ниже, чем для взрослых [26].

При этом низкий уровень заражения и инфицирования SARS-CoV-2 у детей по сравнению со взрослыми связан, по мнению *P.I. Lee et al.*, с тем, что легкие формы инфекции COVID-19 у детей коррелируют с такими факторами, как возрастные особенности врожденного иммунитета, здоровые дыхательные пути, меньшее влияние сигаретного дыма, загрязненного воздуха, иных респираторных инфекций [27]. По мнению *Simon A.K. et al.*, несмотря на то что у новорожденных детей отмечается лимфопения как возрастная особенность иммунной системы, у них выражена высокая активность регуляторных Т-клеток (T-reg), что позволяет в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 вследствие ограничения синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF α и т. д.). Возможно, считают авторы, это ключевой фактор, благодаря которому у маленьких детей воспалительные реакции могут быстро ограничиваться, а заболевание встречается реже и имеет более легкое течение [28]. Однако в последнее время регистрируются случаи заболевания детей с острыми проявлениями гипервоспалительного синдрома, который осложняется развитием полиорганной недостаточности и шока [19], – воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей и подростков. Среди детей с лабораторно подтвержденным COVID-19 и полноценной информацией о состоянии здоровья 23% имели коморбидное соматическое заболевание (включая бронхиальную астму, сердечно-сосудистые заболевания и иммуносупрессию).

В то же время *Bunyavanich S. et al.* считают, что дети реже болеют COVID-19 вследствие наличия особенностей экспрессии гена ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [29], а *Gu H., Xie Z., Li T. et al.* – особенностей функционирования этого мембран-ассоциированного фермента ACE2 [30]. Так, *Bunyavanich S. et al.* показали, что **экспрессия ACE2 в назальном эпителии увеличивается с возрастом пациента: наименьшие значения были зафиксированы у детей младшей возрастной группы (< 10 лет), в группе детей и подростков от 10 до 17 лет значения экспрессии ACE2 были выше, но существенно меньше, чем у взрослых пациентов** [30, 31]. Данные факты свидетельствуют о том, что именно эпителий носовой полости ребенка следует рассматривать в качестве первичного звена противовирусной защиты. Следовательно, назначение противовирусных препаратов на слизистую носа патогенетически оправданно. Другая группа авторов установила, что в бронхоальвеолярном лаваже активность фермента ACE2 не зависит от возраста [32].

Назначение противовирусных препаратов на слизистую носа патогенетически оправданно

При этом многочисленные исследования последних месяцев свидетельствуют о все возрастающей роли детского контингента в формировании интенсивных эпидемических очагов заболеваемости, поскольку бессимптомное носительство вируса SARS-CoV-2 и легкие формы заболевания COVID-19 обеспечивают высокую степень распространенности вируса, особенно в скученных детских коллективах [27].

При анализе перинатальных исходов новорожденных, инфицированных новым коронавирусом во внутриутробном периоде, *Zimmermann P. et al.* предположили возможность вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду [33]. Однако в документах Center for Disease Control and Prevention (CDC, США) указано, что во время беременности риск передачи

коронавируса от матери к ребенку крайне низок, но заражение новорожденного возможно при контакте с больным COVID-19 или бессимптомным вирусоносителем SARS-CoV-2 [34]. При этом на сегодняшний день в образцах амниотической жидкости, пуповинной крови, мазках из носоглотки новорожденных, плацентарных образцах, отделяемом из половых путей, плаценте вирус SARS-CoV-2 или его антигенные детерминанты обнаружены не были [35], но описаны случаи выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в грудном молоке [36].

Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает пожилых людей [37], так как по мере старения эффективность иммунной системы снижается: у пожилых нередко отмечается лимфопения, снижение функции T-reg, а также эффективности иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки и систему IFN [38]. *Liu W. et al.* предполагают, что организм пожилых людей с коморбидными заболеваниями не может вовремя «завершить» иммунный ответ или нуждается в длительной индукции противовирусного ответа для включения системы адаптивного иммунитета, что сопровождается медленным усилением активности врожденного иммунитета, а это сопряжено с синтезом провоспалительных цитокинов и высоким риском развития так называемого «цитокинового шторма». Все вышеперечисленное коррелирует с ранним началом клинической картины заболевания, тяжелым течением COVID-19 и более высоким уровнем смертности пациентов данной возрастной категории [39]. При этом пожилой возраст и коморбидные неинфекционные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни сердца, хронические заболевания легких, рак и др.) являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.

Кроме того, вирус SARS-CoV-2 чаще поражает представителей мужского, чем женского пола, так как для мужчин характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в альвеолоцитах легких (клетках АЕС), чем у лиц женского пола [40].



Строение вируса SARS-CoV-2 и его взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней

Вирус SARS-CoV-2 – RNA-содержащий вирус сферической формы с размером вирионов от 80 до 220 нм, геном которого (самый большой геном среди РНК-геномных вирусов) содержит однонитчатую молекулу РНК (ssRNA) с молекулярной массой 6–8 млн Да. Капсид вируса имеет встроенные гликопротеиновые тримерные шипы (пепломеры) в виде больших булавовидных выступов, которые могут формировать в мембране клетки-мишени так называемые ионные каналы [41], а также мембранные гликопротеины, малый оболочечный гликопротеин, гемагглютинин-эстеразу, которые являются важными факторами вирулентности и контагиозности коронавируса [42].

На поверхности белково-липидной оболочки расположен S-протеин вируса, который взаимодействует с рецепторами распознающих вирус клеток – ACE2. Молекула S-белка SARS-CoV-2 идентична таковому SARS-CoV, однако у SARS-CoV-2 участок, связывающийся с рецептором ACE2, обладает повышенной аффинностью к своей мишени, что, возможно, и объясняет легкость, с которой новый вирус инфицирует клетки и распространяется [42]. По мнению *Ou X. et al.* и *Wrapp D. et al.*, степень аффинитета S-белка вируса SARS-CoV-2 к ACE2 в 10–20 раз выше, чем у S-протеина его близкородственного вируса SARS-CoV [42, 43].

Степень аффинитета S-белка вируса SARS-CoV-2 к ACE2 в 10–20 раз выше, чем у S-протеина его близкородственного вируса SARS-CoV

Нуклеокапсид, кроме RNA, включает большое количество молекул нуклеопротеина N [4]. Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости [18]. SARS-CoV-2, предположительно, является ре-

комбинантным вирусом (между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом) [4].

Шиповидный S-белок (spike protein) оболочки коронавируса – тримерный гликопротеин, состоящий из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста [44]; в свою очередь, эктодомен состоит из двух субъединиц: S1 (рецептор-связывающей, которая содержит два независимых домена: N (N-terminal domain – NTD) и C (C-domain – CTD) и S2 (мембранно-связанной). Именно в структуре CTD S-белка содержится 211-аминокислотный участок, представляющий собой рецептор-связывающий домен S-белка (receptor-binding domain – RBD) вируса SARS-CoV2, который распознает в качестве своего рецептора протеин ACE2 [43, 44] – цинк-зависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы. При этом степень аффинитета S-белка вируса SARS-CoV-2 к ACE2 в 10–20 раз выше, чем у S-белка его близкородственного вируса SARS-CoV [45].

Геном SARS-CoV-2 полностью секвенирован, несмотря на высокую степень гомологии нуклеотидной последовательности РНК (79% с SARS-CoV и 50% с MERS-CoV), он имеет некоторые отличия от уже известных коронавирусов [46].

Врожденная иммунная система распознает проникнувшие в организм патогенные микроорганизмы, в том числе и вирусы, с помощью рецепторов распознавания образов (PRR), которые, в свою очередь, распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) – набор нуклеиновых кислот и продуктов репликации вирусов, которых нет в исходных клетках организма человека [47]. При этом основным рецептором для вируса SARS-CoV-2, с которым связывается spike protein, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2) [48].

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 как рецептору для связывания с клетками-мишенями хозяина в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии

SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 как рецептор для связывания с клетками-мишенями хозяина в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии [49]. ACE2 является трансмембранным гликопротеином I типа [5] и функционирует как монокарбоксипептидаза, катализирующая расщепление ангиотензина II (Ang II – ответственный за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона и, кроме того, оказывающий прооксидантное и провоспалительное действие) с образованием гептапептида ангиотензина 1–7 (Ang 1–7 – противостоит действию пептида Ang II, вызывая вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты) [5], то есть ACE2, является мощным ингибитором активности ренин-ангиотензиновой системы. Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 приводит к количественной и функциональной недостаточности этого фермента, что блокирует его защитные функции. При этом рецептор ACE2 зависим от интерферон-стимулированных генов (ISG) в эпителиальных клетках человека, его экспрессия повышается под влиянием IFN II и особенно I типа. В этой связи ген ACE2 рассматривается сейчас как один из интерферон-стимулированных генов (ISG) [49]

ACE2 экспрессируется в эпителии бронхов и легких, но в альвеолоцитах экспрессия ACE2 значительно выше, чем в бронхах [5], при этом альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант и лизоцим, экспрессируют ACE2 рецептор в 83% случаев по отношению к альвеолоцитам I типа. Вирус SARS-CoV-2 поражает в основном эпителиальные

клетки бронхов, а именно реснитчатые, бокаловидные и клетки Клара, альвеолоциты, но не клетки базального слоя. Подобный тропизм был характерен и для других корона-вирусов – SARS-CoV, MERS-CoV, вируса гриппа А (H1N1) pdm09, но в меньшей степени [5, 39, 50, 51].

Эпителиальные клетки слизистой оболочки носа, ротовой полости и особенно языка также высоко экспрессируют ACE2, что может объяснить потерю обоняния, нарушение вкусовых восприятий при развитии клинических симптомов COVID-19 [5].

При инокуляции вируса в дыхательные пути происходит подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия, что приводит к гибели эпителиоцитов [5]. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, а в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта [4].

Для SARS-CoV-2 характерна высокая интенсивность поражения конъюнктивы глаз и именно интенсивностью репликацией вируса в клетках бронхов и конъюнктивы можно объяснить высокий уровень контагиозности нового коронавируса [50].

ACE2 экспрессируется в колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, что объясняет возникновение у пациентов абдоминального и диспептического синдромов [5, 52], а также в проксимальных канальцах почек, мочевого пузыря [53, 54]. При этом **самый высокий уровень экспрессии ACE2 отмечается в ЖКТ, почках, мочевом пузыре, яичках** [52].

Также рецептор ACE2 активно экспрессируется в кардиомиоцитах, в мембране пероцитов, которые регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера и просвет сосудов [5, 52]. При этом эндотелиальные клетки, фибробласты, периваскулярные макрофаги не экспрессируют ACE2, но синтезируют фактор VWF (фактор Виллебранда, плазменный гликопротеин, который прикрепляет тромбоциты к участку сосуда с повреждением). Пероциты, которые в норме не контактируют с цельной кровью, при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 создают возможность влияния на функции сосудистого эндотелия, что существенно изменяет тромбогенетическую функцию крови [51]. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются ACE2-негативными [5]. ACE2 не экспрессируется в печени, гепатоцитах, клетках Купфера, но обнаруживается в холангиоцитах [52].

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса.

Рядом авторов получены данные о том, что вирус SARS-CoV-2 может осуществлять инвазию через механизмы блокирования гемоглобина (β -1 цепи), связывания порфирина и ингибирования синтеза гема, что оказывает влияние на анаболические процессы и характер иммунного ответа, однако это еще требует дополнительного изучения [39].

S-белок SARS-CoV-2 связывается не только с ACE2, но и с лектинами иммунных клеток хозяина С-типа (DC-SIGN, Langerin, MGL, MR, Dectin-1 и Mincle), которые экспрессируются дендритными клетками и макрофагами, что приводит к подавлению их функции, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов и индукцию апоптоза Т-лимфоцитов, следствием чего может стать неадекватный иммунный ответ в виде «цитокинового шторма» [55]. Имеются также данные о том, что TLR4 может распознавать S-протеин и индуцировать активацию выработки провоспалительных цитокинов [6].

Кроме того, вирус может взаимодействовать с полисахаридами бактерий легочного

микробиома, способных вызывать инфекции дыхательных путей [55]. *Ke Wang et al.* и *Ulrich H. Et al.* описали еще одну возможность проникновения вируса внутрь клетки: S-белок SARS-CoV-2 способен взаимодействовать с антигеном мембраны клетки-мишени – белком CD147 (базигином) на гемопозитических клетках [56], который выполняет огромное количество физиологических функций, в том числе и активацию экстраклеточных матричных металлопротеиназ (MMPs), которые обеспечивают перестройку межклеточного вещества в тканях [57].

В июле 2020 года в журнале *Cell Molecular Immunology* были размещены данные о взаимодействии коронавирального белка Orf9b с шаперонным белком митохондрий человека TOM70, которое функционально влияет на синтез IFN I типа и репликацию вируса SARS-CoV-2 [58]. Этот вариант белкового взаимодействия является общим для всех трех эпидемически значимых коронавирусов: SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2, что позволяет считать данный тип связывания – Orf9b-TOM70 – патогенетически важным и обуславливающим не только недостаточность, но и извращенность врожденного иммунного ответа и интерфероногенеза в первые сутки течения коронавиральной инфекции, следствием чего являются неконтролируемая репликация, накопление вирусных частиц и усиление вирусной нагрузки с последующим развитием гипертрофического иммунного ответа к 7–10-му дню заболевания COVID-19 [59].

После связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 комплекс SARS-CoV-2/ACE2 проникает в клетку с помощью механизмов слияния мембраны вириона с мембраной клетки или путем эндоцитоза. Для эффективного проникновения вируса в клетку необходимо наличие трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2) [60], под действием которой происходит активация вирусного S-белка, его расщепление и присоединение к активным зонам ACE2, а помогает ему рецептор-связывающий домен (RBD), который вирус выбрасывает при захвате клетки и который в процессе эволюционного филогенеза существенно мутировал. У RBD шиповидных белков SARS-CoV-2 в отличие от других коронавирусов появилась способность эффективно «цепляться» за фермент ACE2, что позволяет вирусу SARS-CoV-2 в четыре раза быстрее проникать в клетку, чем SARS-CoV [61].

Zang R. et al. показали, что в эпителиальных клетках кишечника экспрессируются сразу две сериновые протеазы – TMPRSS2 и TMPRSS4, а совместная коэкспрессия этих протеаз способствует наиболее выраженной агрессии со стороны вируса SARS-CoV-2 [60]. Представляет интерес тот факт, что глутамиламинопептидаза может быть вторым вероятным рецептором CoV человека [5].

IFN I типа активировывает неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану

Вирус SARS-CoV-2 проникает через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева в периферическую кровь и в последующем поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки и другие ткани, клетки которых экспрессируют ACE2. При этом считается, что основной мишенью для SARS-CoV-2 являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых и происходит репликация вируса [4].

В марте 2020 года опубликованы результаты исследования по изучению влияния интерферонов I и II типа на экспрессию ACE2. Известно, что SARS-CoV-2 под воздействием клеточной протеазы TMPRSS2 связывается с клетками-мишенями путем присоединения

к ACE2, когда рецептор находится только в неактивном состоянии. При этом авторы установили, что экзогенный IFN I типа активирует неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану, а также что IFN- γ и, особенно, IFN- $\alpha 2$ дозозависимо усиливают экспрессию этого гена ACE2, что позволило классифицировать ACE2 как один из IFN-стимулированных генов (ISG) [49]. Очевидно, увеличение экспрессии ACE2 под влиянием IFN I типа предотвращает вирус-индуцированное повреждение легочной ткани за счет нейтрализации флогогенного протеина Ang II с одновременной индукцией выработки огромного числа других IFN-стимулированных виростатических белков, в том числе блокирующих интернализацию вирусов.



Интерфероны как факторы врожденного иммунитета

Система врожденного противовирусного иммунитета способна распознавать вирусы, вирусные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (паттерны), главными из которых являются одноцепочечные и двуцепочечные вирусные РНК (RNA)/ДНК (DNA), а также некоторые вирусные белки. Процесс проникновения вирусов в клетку может происходить путем связывания со специфическими мембранными рецепторами эндосом клетки после интернализации сформировавшегося комплекса в цитоплазму, путем фагоцитоза после взаимодействия с неспецифическими лектиновыми рецепторами, а также путем формирования иммунного комплекса вируса с предсуществующими антителами с последующим взаимодействием с мембранными Fc-рецепторами.

Индукция синтеза IFN имеет важное значение для ограничения распространения вируса на ранних стадиях заболевания, так как IFN не только ограничивают репликацию вируса, но и модулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции, а также совместно с другими медиаторами иммунитета обеспечивают постоянство внутренней среды.

Защиту организма от возбудителей ОРЗ обеспечивают в первую очередь факторы врожденного иммунитета: мукоцилиарный клиренс, лизоцим, лактоферин, фагоцитирующие клетки и система комплемента, иммуноглобулины (особенно IgA), естественные клетки-киллеры и другие цитокины [63], но особую роль играют интерфероны (IFN) – гликопротеиды (низкомолекулярные белки), синтезируемые практически всеми клетками нашего организма в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов – вирусов, бактерий [63], которые были открыты **А. Айзексом** и **Д. Линденманном** в середине XX века [64].

IFN – универсальная система цитокинов, играющая важнейшую роль не только в неспецифической резистентности организма, но и в иммунорегуляции, которые совместно с другими медиаторами иммунитета обеспечивают постоянство

внутренней среды [65]. За прошедшие годы изучены физико-химические и биологические свойства IFN, локализация и строение генов, ответственных за их синтез, определена нуклеотидная последовательность всех предшественников IFN; расшифрованы основные молекулярные механизмы IFN-ответа, а также противовирусного и противобактериального и других действий IFN; установлена взаимосвязь с другими компонентами системы иммунитета; показана роль IFN в норме и при различных видах патологии, определены возрастные особенности системы IFN; получены лекарственные формы IFN, разработаны показания к применению при различных заболеваниях у детей и взрослых [66–69].

IFN не обладают ферментативной и химической активностью, а противовирусное действие, модуляцию иммунного ответа, регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток и другие эффекты осуществляют опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров, активирующих транскрипцию IFN-индуцируемых генов и экспрессию IFN-стимулированных факторов [67, 70]. Интерфероны относятся к видо- и тканеспецифическим цитокинам [65], для них описано более 300 различных эффектов в организме [71].

В настоящее время известно более 20 IFN, различающихся по генетической структуре, составу, биологическим свойствам и преобладающему механизму действия. В зависимости от типа клеток, в которых они образуются, на какие рецепторы воздействуют и какие механизмы запускают, выделяют три типа интерферонов. I тип включает IFN- α , который подразделяется на 13 различных подтипов (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17 и IFN- α 21), является гликопротеином с молекулярной массой 19–26 кДа и состоит из 156–166 или 172 аминокислот [72]. Все подтипы IFN- α обладают общими консервативными последовательностями между позициями аминокислот 115–151, в то же время аминокотерминальные концы вариabельны, что определяет обилие его подтипов [73]. Кроме того, к I типу относится IFN- β , который представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 20 кДа и состоит из 166 аминокислот, а также IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- ω , IFN- κ , IFN-H- τ , IFN- ω , IFN- ν и IFN- ζ (или лимитин) [72].

IFN I типа характеризуются: выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК (DNA)/РНК (RNA)-содержащих вирусов, бактерий и других инфекционных агентов; внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия (IFN I типа действуют на вирусы лишь в процессе их размножения); нечувствительностью к антителам против вирусов, их индуцирующих, и последствием (даже после удаления IFN I типа в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов) [74].

Способностью к продукции IFN I типа обладает большая часть тканей и клеток нашего организма (лимфоциты, моноциты/макрофаги, фибробласты, лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта и бронхиального дерева и др.), а также эпителиальные клетки [75–77], а при вирусной инфекции – все инфицированные ядросодержащие клетки, но основным источником являются плазмцитоподобные дендритные клетки (pDCs), которые производят тысячекратно более высокие уровни IFN I, чем другие типы клеток [66], а также естественные IFN-продуцирующие клетки (IPC – interferon-producing cells) [78].

Основными индукторами IFN- α и β являются вирусы, особенно RNA-геномные (двуспиральная – dsRNA и односпиральная – ssRNA) и DNA-геномные

Основными представителями IFN I типа с выраженным противовирусным эффектом являются IFN- α и IFN- β . Все проявления их активности видоспецифичны [65, 79].

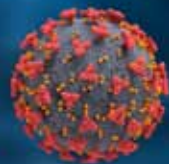
Основными индукторами IFN- α и - β являются вирусы, особенно **RNA-геномные** (двухспиральная – dsRNA и односпиральная – ssRNA) и **DNA-геномные** [63]. Кроме того, индуктором IFN I могут быть липополисахариды (LPS) бактерий [63]. Продукция IFN III типа активируется также ssRNA, dsRNA и DNA [80]. Процесс синтеза IFN- α начинается через 30–40 минут, достигает максимума в течение двух часов после попадания вирусов на слизистую оболочку и сохраняет свой эффект один-два дня после первого включения [6].

II тип интерферонов представлен только одним видом – IFN- γ , с молекулярной массой 20-25 кДа, имеющим два подтипа – γ -1 α и γ -2 α , различающихся последовательностью аминокислот в 1-м и 139-м положении [76]. IFN- γ продуцируется естественными киллерами – NK (CD16⁺, CD56⁺), дендритными клетками (DC), CD4⁺ Th1 лимфоцитами, цитостатическими CD8⁺ Т-клетками, CD45PA⁺ клетками памяти, макрофагами и В-клетками при взаимодействии с митогенами и/или аллергенами [81, 82] и является одним из ключевых медиаторов активизации Т-звена иммунитета: регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций.

III тип IFN открыт в начале XXI века и представлен IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, которые известны как IL-29, IL-28A и IL-28B. Совсем недавно открыта еще одна форма – IFN- λ 4, который экспрессируется в малых дозах [76]. Эпителиоциты, PDC, **моноциты/макрофаги** – основные продуценты и мишени действия IFN- λ , который также характеризуется выраженными антивирусными свойствами, но отличается от IFN I типа, так как связывается с другими рецепторами [80, 83–85]. По своей биологической активности и эффектам в клетках IFN- λ очень похож на IFN I типа [83, 86], тем не менее *in vivo* IFN III и IFN I ответы не являются полностью идентичными, так как их вклад в противовирусную защиту зависит от вида вирусов [79]. Так, вирусы гриппа, SARS-CoV, SARS-CoV-2, метапневмовирусы более чувствительны к IFN I типа, а IFN- λ является гораздо более мощным, чем IFN- α , в борьбе с ротавирусной инфекцией [83]. При инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, **IFN I и III типов обладают практически одинаковой эффективностью** [83]. Кроме того, IFN- λ считается главным защитником слизистых оболочек (легкие, пищеварительный тракт), а также кожи [83, 87].

IFN синтезируются в организме постоянно, но в небольших количествах (≤ 4 МЕ/мл, 1 международная единица – МЕ – это количество интерферона, защищающее культуру клеток от 1 ЦПД₅₀ вируса), однако такая концентрация вполне достаточна для проявления биологического эффекта. Установлено, что клетки здоровых лиц не способны спонтанно вырабатывать IFN, **при этом его секреция клетками-продуцентами находится под контролем** некоторых пептидных гормонов, глюкокортикостероидов, простагландинов [63, 72].

IFN – важнейшие цитокины, защищающие организм от возбудителей вирусных инфекций с самых ранних этапов его развития. Впервые ранние IFN- α начинают определяться в тканях плода на 10–11-й неделе и сохраняются на протяжении всей беременности на достаточно высоком уровне, а с 10–22-й недели IFN- α уже можно найти во всех органах (легкие, сердце, кишечник, кожа, мышцы, мозг). Ранний IFN- γ на протяжении всей беременности определяется в следовых количествах, и его функция – поддержание иммунной супрессии плода [73, 88, 89]. У новорожденных в крови определяются ранние IFN- α , уровень которых особенно высок у глубоко недоношенных детей. При этом ранние IFN отличаются физико-химическими и биологическими свойствами: они более гидрофобны, характеризуются снижением противовирусного, антипролиферативного и иммуномодулирующего действия, их метаболизм происходит в почках, в то время как поздних – в печени, что свидетельствует о структурном различии ранних и поздних IFN [73, 88, 89].



Распознавание вирусной RNA и синтез IFN

В распознавании вирусной RNA/DNA или LPS бактерий принимают участие Toll-подобные (Toll-like receptors, TLR), RIG-I-подобные (retinoic acid-inducible gene I – RIG-I-like receptor – RLR), NOD-подобные (NOD-like receptor – NLR), лектино-подобные рецепторы типа C (C-type lectin-like receptors – CLmin), а также цитоплазматические рецепторы – cGAS, IFI16, STING, DAI [90-92]. TLR – трансмембранные белки, обеспечивающие распознавание бактериальных продуктов на поверхности клеток, – TLR1, 2, 4, 5: распознают компоненты микробных клеток – липопротейн, липопептид и пептидогликан (TLR1, 2, 6), LPS (TLR4) и флагеллин (TLR5) [93, 94] и в составе внутриклеточных вакуолярных (лизосомы, эндосомы, аппарата Гольджи) структур (TLR3, 7, 8 и 9) [93]. TLR, встроенные в мембрану внутриклеточных вакуолей, связывают вирусные нуклеиновые кислоты после депротенинизации вирионов (двухцепочечные dsRNA – TLR3, одноцепочечные – ssRNA – TLR7 и 8) [47, 95] и участки DNA, богатые неметилированными повторами CpG (TLR9) [96]. При этом dsRNA и ssRNA могут действовать не только через отдельные эндосомальные (трансмембранные) TLR-3, но и через комбинацию TLR-7/TLR-8 [63].

В цитоплазме вирусные нуклеиновые кислоты распознаются цитоплазматическими рецепторами, а в случае фагоцитоза – рецепторами TLR3 и TLR7, распознающими вирусную RNA. Важнейшими цитоплазматическими сенсорами для вирусных нуклеиновых кислот являются RIG-I и цитоплазматическая хеликаза MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) [97], которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой RNA-зависимые АТФ-азы, относящиеся к семейству хеликаз DExD/H-box [96] и состоящие из отдельных доменов, выполняющих функции распознавания и связывания вирусных RNA. При этом RIG-1 и MDA-5 детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами dsRNA или sRNA, образующуюся при репликации последних [99].

Все RLR осуществляют сигналинг с использованием адаптерной молекулы MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), связанной и зависимой от митохондрий, далее молекулы TRAF3 (TNF receptor activating factor 3), активируют комплекс TANK/IKK γ /IKK ϵ /TBK1 с привлечением внутриклеточного фактора TBK1 (TRAF-family binding kinase 1), а затем димеризацией и фосфорилированием регуляторных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, называемым ISRE (IFN-stimulated response element), что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала IFN- β , потом IFN- α , необходимых для развития противовирусного ответа [100–102].

При связывании эндосомальных TLR со своими лигандами [74] в клетке происходит экспрессия транскрипционных факторов генов IFN (в первую очередь IFN- α /b-отвечающих генов) и генов провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и др.), привлекающих в очаг инфекции эффекторные клетки [93] др., что способствует деструкции очага воспаления и ограничивает распространение инфекции [93, 95]. При этом индукция генов IFN происходит достаточно быстро (пик выработки IFN I типа регистрируют уже через 6–12 часов), однако несколько медленнее индукции классических провоспалительных цитокинов [95].

Важную роль в регуляции экспрессии генов IFN играют интерферон-регулирующие факторы (IRFs – interferon regulatory factors), которые модулируют противовирусный ответ в зависимости от стадии вирусной инвазии [103]. Так, первая (ранняя) линия врожденной противовирусной защиты включается в ответ на проникновение вирусов, но до стадии начала их репликации и не сопровождается синтезом IFN, так как, во-первых, в отличие от специфических реакций иммунные реакции врожденного иммунитета могут развиваться сразу после инфицирования и участвовать в клиренсе вируса на протяжении всего процесса. Такие клетки, как макрофаги, естественные киллеры (NK) и $\gamma\delta$ T-клетки, могут напрямую идентифицировать вирусы через рецепторы распознавания образов и рекрутировать нейтрофилы, моноциты и т.д. [104]. Во-вторых, активация IRF3 приводит к индукции IFN-стимулированных генов (ISG-Interferon Stimulated Genes) – ISG15, ISG54, ISG56 [105], которые оказывают прямое противовирусное действие, активируя синтез различных факторов (хемокинов, моноцитарных протеинов семейств EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10, молекул адгезии класса ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule), которые способствуют адгезии лимфоцитов и активируют молекулы МНС I и II класса, а также многих других белков [106], в результате клетка контролирует инфекцию без активации сложного иммунного ответа, что предотвращает ее необоснованное повреждение [105].

Появление чужеродных RNA и DNA в цитоплазме клеток служит сигналом наличия инфекции, а распознавание компонентов вирусов цитоплазматическими рецепторами врожденного иммунитета приводит к индукции синтеза не только IFN, но и провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие типичной воспалительной реакции как компонента противовирусных защитных реакций. Этот факт принципиально важен для иммунопатогенеза COVID-19.

В распознавании вирусов также участвуют NOD-подобные рецепторы, продукты экспрессии которых определяют сборку и активацию на ранней стадии вирусной инфекции особого полипротеинового комплекса – NLRP3-инфламмосомы, являющейся ключевым фактором системы противовирусной защиты и обеспечивающей выход зрелых провоспалительных цитокинов в межклеточное пространство и пироптоз клеток [107]. Поскольку патогенные CoV активируют NLRP3-инфламмосому, это сопровождается секрецией пропироптоического фактора GSDMD, который вызывает пироптоическую гибель инфицированных клеток, в результате чего альвеола заполняется клеточным детритом,

что рекрутирует в очаг нейтрофилы и моноциты/макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины [107]. Развитие тяжелых поврежденных нижних дыхательных путей может сопровождаться неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, квалифицируемой как «цитокиновый шторм» [107].

Известно, что одним из возможных активаторов NLRP3-инфламмосомы являются **активные формы кислорода (АФК)**, генерируемые в межклеточное пространство продуктами вирусного метаболизма, а также при повреждении лизосом, митохондрий и т. д. [108]. При этом связывать АФК и подавлять провоспалительное действие вирусов может аскорбиновая кислота (витамин С) [109], применение которой оказывает attenuирующее действие как на процессы активации и функционирования NLRP3-инфламмосомы, так и в целом на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения [107].

Это положение подтверждают данные о повышенном потреблении аскорбиновой кислоты с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, сопровождающей активацию NLRP3-инфламмосомы при тяжелых вирусных инфекциях, и противовоспалительной активности антиоксидантов в виде снижения интенсивности воспаления на фоне приема витамина С при ОРВИ, вызванных различными вирусами [110, 111]. Кроме того, рядом исследователей показано модулирующее действие аскорбиновой кислоты на процессы активации NF-κB и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6 и др.) [112]. Следовательно, снижение уровня витамина С у пациентов на фоне пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может оказаться причиной утяжеления патологического процесса.

Снижение уровня витамина С у пациентов на фоне пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может оказаться причиной утяжеления патологического процесса

Следствием окислительного стресса, вызванного вирусными инфекциями, может быть деметилирование IFN-регулируемых генов, что значительно увеличивает вероятность развития «цитокинового шторма» [99], для купирования которого, по мнению *Alberto Boretti et al.*, на поздних стадиях инфекционного процесса при COVID-19 целесообразно назначение аскорбиновой кислоты (витамина С) [113].

Особенностью реакции системы врожденного иммунитета при SARS-CoV-2 является формирование чрезмерного воспалительного цитокинового ответа на фоне низкого уровня IFN I и III типов и резкого нарастания хемокинов и IL-6 [114]. Не исключается роль IL-17 в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов [115], подтверждаемая регистрацией у больных COVID-19 с тяжелой формой заболевания резкого увеличения клеток Th-17, секретирующих IL-17 [115, 116].

С одной стороны, все вышеперечисленные реакции системы врожденного иммунитета вызывают вторичное повреждение тканей, выделяя большое количество активных медиаторов – цитокинов и хемокинов, а с другой – могут ограничивать распространение вируса путем очищения от некротических масс и включения системы свертывания и активации фибробластов [117].

Вторая (поздняя) линия противовирусной защиты клетки активируется в ответ на репликацию вируса, осуществляется IRF1-IRF3-зависимым путем, ее конечным итогом является синтез IFN-β, который связывается с рецепторами IFN и запускает каскад реак-

ций, направленных на индукцию IRF7 [90], после чего IRF3 и IRF7 совместно усиливают секрецию IFN- α/β . Это приводит к дополнительной стимуляции ISG и усилению секреции IFN, которые препятствуют дальнейшей репликации вируса.

При этом TLR7 – важнейший рецептор, необходимый для распознавания корона-вирусов (MHV, SARS-CoV и MERS-CoV), а также продукции IFN- α плазмацитоидными дендритными клетками (PDC) [47]. Кроме того, механизм секреции провоспалительных цитокинов также связывают с активацией TLR-7 [100], посредством которого запускается сразу ряд сигнальных путей и факторов транскрипции, приводящих к повышению секреции последних [7], в частности, продукция IL-8 эпителиоцитами легких и альвеолярными макрофагами способствует притоку в очаг воспаления нейтрофилов и Т-лимфоцитов, со способностью которых образовывать внеклеточные ловушки (NET-neutrophil extracellular traps) связывают массивное повреждение тканей и высокую смертность при COVID-19 [101, 102].

В распознавании вируса SARS-CoV-2 участвуют TLR2, TLR3, TLR4. При этом TLR-4/TLR2, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь, инициируют продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками и макрофагами (про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , CCL2) и активацию инфламмосом, приводящую к высвобождению зрелых IL-1 β и IL-18, которые рекрутируют нейтрофилы в ткань легких и вызывают лихорадку и пироптоз [90]. Исследование на мышах продемонстрировало, что дефицит TLR4 может увеличивать заболеваемость и смертность после инфицирования MHV и SARS-CoV [47].

При этом особенностью иммунопатогенеза CoV является формирование воспалительного ответа, выраженность которого зависит, с одной стороны, от вирулентности возбудителя, а с другой – от иммунорезистентности организма хозяина. При низко-вирулентных штаммах SARS-CoV-2 местом первичной фиксации вируса служат клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, следствием чего является развитие легких, порой бессимптомных инфекций [66]. Высоковирулентный штамм SARS-CoV-2 [56] поражает альвеолоциты II типа и запускает секрецию большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF α и т. д.), в меньшей степени он активирует секрецию TNF и IL-6 и совсем минимально – IFN α/β [118, 119].



Механизм противовирусного действия интерферонов

Синтезированные в инфицированной вирусами клетке IFN секретируются во внеклеточное пространство и аутокринно/паракринно связываются с соответствующими рецепторами (IFNAR), которые экспрессируются на всех типах клеток организма (включая лейкоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты и др.).

Рецептор IFN I типа состоит из двух трансмембранных субъединиц, IFNAR1 и IFNAR2, которые имеют внеклеточный домен, связывающий IFN I, трансмембранную спираль и неструктурированный внутриклеточный домен (ICD) [120]. При этом IFNAR1 содержит четыре, а IFNAR2 – два внеклеточных домена, связанных с тирозинкиназами – Тук2 (tyrosine kinase 2) и Jak1 (Janus kinase 1) [63]. При этом Jak1 ассоциирован с IFNAR2, а Тук2 – с IFNAR1 [121].

Связывание IFN I типа одновременно с двумя молекулами своего рецептора происходит в непосредственной близости от внутриклеточно-ассоциированных Jak1 и Тук2, что приводит к запуску каскада Jak-STAT передачи сигнала [92], их активации через перекрестное фосфорилирование [122]. Активированные киназы фосфорилируют друг друга, создавая участок для связывания с транскрипционным фактором STAT2, фосфорилируют его и остатки тирозина на внутриклеточных доменах рецепторов. В результате к рецепторному комплексу присоединяется другой фактор – STAT1. При фосфорилировании STAT-ы диссоциируют с рецептором, высвобождаются, образуя гетеродимеры [123, 124, 125] и транспортируются в ядро, где они служат факторами транскрипции для большого числа генов. При этом комплекс STAT1/STAT2 взаимодействует с регуляторным фактором 9 (IRF9), образуя тримерный белковый комплекс STAT1/STAT2/IRF9, обозначаемый как IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3). Это приводит, во-первых, к активации транскрипции более 1000 **IFN-связанных генов** (ISGs) [63], управляющих широким спектром врожденных и адаптивных иммунных функций, под влиянием продуктов которых находятся механизмы защиты против внутриклеточных инфекционных агентов, в том числе и вирусов [47, 65, 88, 120], а также запуск синтеза более двух де-

сятков **IFN-зависимых ферментных** систем, которые контролируют все этапы репродукции вирусов, независимо от их таксономического профиля, – от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, но особенно эффективно – на стадии транскрипции, трансляции и сборки [126, 127], что **переводит клетку в особое состояние невосприимчивости к вирусной инфекции**.

Самыми изученными IFN-зависимыми ферментами с наиболее выраженным противовирусным действием являются: 2'-5'-**олигоаденилатсинтетаза (2,5-OAS)**, выполняющая функцию мощного активатора клеточных эндонуклеаз, в том числе рибонуклеазы L, которая эффективно разрушает спирали ssRNA и тем самым предотвращает считывание чужеродной генетической информации (но не способна расщеплять dsRNA), следствием чего являются деградация вирусной и клеточной RNA и апоптоз только вирус-инфицированной клетки [128, 129]; **протеинкиназа R (PKR)** – профермент серин-треониновой киназы – контролирует процессы транскрипции и трансляции, активируется при взаимодействии с dsRNA вирусом и фосфорилирует факторы трансляции mRNA – eIF2a (Eukariotic initiation factor 2a), что приводит к формированию комплекса eIF2a-GDP-eIFp, блокирующего транскрипцию RNA и, как следствие, подавлению вирусной репликации [63, 128, 129], а также **MxA (Myxovirus resistance A)** – белки семейства динаминов, способные к самосборке в олигомерные комплексы, ингибирующие транскрипцию вирусных белков через связывание с их рибонуклеопротеинами [63]. В последние годы активно изучаются IFN-индуцированные трансмембранные белки, которые ограничивают проникновение вирусов в клетки, а также Тетерин, блокирующий высвобождение вирионов, что ведет к их обратному захвату и деградации, и Виперин, угнетающий высвобождение вирусов путем препятствия их почкованию [129], а также другие факторы.

IFN I типа обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета

Во-вторых, IFN I типа, будучи плейотропными цитокинами, обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, но основными являются: активация цитотоксичности NK клеток, обладающих способностью лизировать инфицированные вирусом клетки организма; повышение функциональной активности цитотоксических CD8+T-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирусинфицированных клеток-мишеней. Следовательно, IFN активирует как антиген-неспецифический лизис инфицированных вирусами клеток с участием NK, так и антиген-специфический лизис T-лимфоцитами. Кроме того, **IFN I типа повышают экспрессию молекул МНС I класса на разных инфицированных вирусами клетках для увеличения эффективности представления вирусных антигенов CTL с их последующим лизисом, активируют дендритные клетки, осуществляющие связь между факторами врожденного и адаптивного иммунитета** [130, 131], а также влияют на активность FoxP3+T-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих IFNAR1, для предотвращения подавления противовирусного иммунного ответа [125].

В-третьих, **IFN – это очень быстро синтезируемые и активные молекулы, их активность строго регламентирована механизмами такого же быстрого эндоцитоза с последующей лизосомальной деградацией активированных комплексов IFNAR** [132, 133], следствием чего является снижение числа рецепторов. Мутации IFNAR1 (S535A и

S526A у человека и мыши соответственно) связаны с нарушением эндоцитоза IFNAR1 через блокирование его убиквитирования и приводят к высокой частоте развития воспаления [133, 134].

Все представители IFN I типа связываются с IFNAR1/IFNAR2. Образовавшиеся комплексы IFN-I-IFNAR1/IFNAR2 интернализируются в клетку, следствием чего является ряд различных активностей, зависящих от типа клетки и подтипа IFN I [135]. Наиболее плотным связыванием из IFN I типа обладает IFN- β , который связывается с IFNAR1 с аффинностью 100 нм и IFNAR2 с субнаномолярным сродством.

Различные подтипы IFN связывают IFNAR1 с аффинностью от 0,5 до 5 мкм и IFNAR2 – с аффинностью от 1 до 100 нм, причем IFN- α 1 является самым слабым из IFN- α [125, 136]. Еще более слабое связывание было отмечено для IFN- ϵ , с ~100-кратным снижением аффинности по отношению к IFN- α [137]. Было высказано предположение, что эти большие различия в аффинности связывания между подтипами IFN I типа приводят к значительным различиям в их биологической активности. При этом считается, что высокоаффинные подтипы IFN связываются с IFNAR2, а низкоаффинные – с IFNAR1 рецепторными цепями [120].

В ряде исследований показано, что даже слабая аффинность природного или генно-инженерного IFN I типа активирует клеточную противовирусную программу при очень низких концентрациях последнего

При этом генно-инженерный препарат IFN- α 2 был сконструирован таким образом, чтобы охватить весь спектр связывания природных IFN, так как сродство с обоими рецепторами является основой детерминантной активности IFN I [138]. В то же время в ряде исследований показано, что даже слабая аффинность природного или генно-инженерного IFN I типа активирует клеточную противовирусную программу при очень низких концентрациях последнего [139]. Так, несмотря на 50-кратное более высокое сродство IFN- β по сравнению с IFN- α 2 к связыванию IFNAR, его способность вызывать противовирусный ответ аналогична IFN- α 2 [138]. Эти эксперименты показали, что низкие концентрации слабо связывающих IFN активируют экспрессию в основном противовирусных генов, а более высокие концентрации IFN могут активировать и другие гены, многие из которых отвечают за синтез хемокинов (CXCL10 и 11), участвующих в хемотаксисе Т-клеток и НК, а также индукции апоптоза, регуляции клеточного роста и др. [140, 141]. При этом IFN- β характеризуется более выраженным антипролиферативным эффектом по сравнению с IFN- α 2, что было подтверждено в исследованиях на клеточных культурах [141]. Интересен факт, что восприимчивость к противовирусной активности IFN I наблюдалась во всех тестируемых клеточных линиях, в то время как некоторые клеточные линии не были восприимчивы к индуцированной IFN I антипролиферативной активности (например, T47D и K562), независимо от концентрации и подтипа IFN I [141]. Также показано, что в отсутствие IFN I накапливается вирусная RNA, что приводит к распространению вируса [142].

Однако при коронавирусной инфекции все эти механизмы направлены на формирование воспалительной среды для уничтожения SARS-CoV-2, но чрезмерный характер ответной реакции обуславливает необратимое поражение тканей. Поэтому в основе поиска возможных терапевтических воздействий на SARS-CoV-2 может лежать регуляция реакций врожденного иммунитета.

Механизмы эвазии (ускользания) вируса SARS-CoV-2

Почему же врожденная иммунная система нашего организма не может бороться с возбудителями COVID-19? Очевидный ответ на этот вопрос заключается в **наличии способности вируса SARS-CoV-2 ингибировать продукцию IFN собственными белками**. Мы знаем, что внутри клеток RNA-вирусы воспринимаются врожденной иммунной системой через три основных класса рецепторов распознавания образов (PRRs): Toll-R (TLR-3, TLR-7, TLR-8), RIG-I-подобные рецепторы (RLRs) и NOD-подобные рецепторы (NLRs) [143].

Вирусы имеют множество стратегий обхода и ускользания от противовирусного действия факторов врожденного иммунитета. В ходе эволюции большинство вирусов, вызывающих вирусные инфекции у человека и животных, приобрело способность изменять биологические свойства ключевых молекул на различных этапах сигнальных внутриклеточных каскадов, участвующих в запуске как синтеза, так и реализации действия IFN [144].

В последние годы, особенно месяцы, установлено, что некоторые вирусы способны избегать иммунного распознавания и подавлять функции IFN и ISG через разнообразные пассивные и активные механизмы, следствием чего является не только высокая вирусная нагрузка на организм, но и тяжелое течение заболевания.

Ряд исследователей опубликовал сведения, доказывающие, что вирусы MERS-CoV способны изменять ответ организма на IFN [47].

На этапе индукции синтеза IFN SARS-CoV и MERS-CoV вмешиваются в механизмы внутриклеточного сигналинга от цитоплазматических РНК-сенсоров, вызывая убиквитинирование и деградацию адапторных молекул MAVS и TRAF3/6 и подавляя транслокацию IRF3 в ядро клетки [145].

Одним из механизмов эвазии является стимуляция оборота рецепторов IFN. Так, вирусы, участвующие в ускорении оборота IFNAR1, – ВЭБ, вирус простого герпеса, вирусы гепатитов С и В, вирус герпетического стоматита и SARS-CoV [146, 147]. При этом было по-

казано, что SARS-CoV может подавлять синтез IFN I в организме через уменьшение презентации антигенов. При этом SARS-CoV и MERS-CoV полностью подавляют индукцию IFN-β, что в значительной степени связано с тяжестью заболевания и повышенной смертностью [148]. Так, вирус SARS-CoV реализует стратегии уклонения от иммунного ответа путем подавления сигнальных путей, индуцированных IFN I типа: белок Orf6 блокирует экспрессию генов, активируемых STAT1 [149]. Также SARS-CoV взаимодействует с ISG15 и подавляет IFN I – опосредованный противовирусный ответ [150], а белок Orf4b вируса MERS-CoV может угнетать продукцию IFN-β, ингибируя IRF3 и IRF7 [151]. Кроме того, SARS-CoV ингибирует активацию IRF3/7, замедляя выработку IFN-β при инфекции [152].

SARS-CoV-2 использует множество механизмов, чтобы избежать индукции противовирусных IFN I типа в клетках и тканях

Вирус SARS-CoV-2 также использует множество механизмов, чтобы избежать индукции противовирусных IFN I типа в клетках и тканях [153]. Считается, что дисбаланс в системе IFN способствует возникновению виремии, особенно на ранних стадиях инфекции, тогда как продукция цитокинов/хемокинов инфицированными клетками оказывается интенсивной и достаточной, чтобы вызвать массивную инфильтрацию легочной ткани и снижение реакций адаптивного иммунитета [144].

Нарушение регуляции системы IFN является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19

Как показали исследования *Dhiraj Acharya et al.*, нарушение регуляции системы IFN является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19, так как SARS-CoV-2 во время инкубационной фазы при репликации в клетках хозяина не вызывает определяемого запуска системы IFN, что сопряжено как с гетерогенной продукцией IFN-α, так и нивелированием его выработки (минимальные количества IFN были обнаружены в периферической крови или легких у пациентов с тяжелым COVID-19, и около 20% больных в критическом состоянии не могло его продуцировать совсем) [154, 155]. *Hadjadj J. et al.* [155] установили, что у пациентов с COVID-19 в тяжелом критическом состоянии снижена экспрессия генов, кодирующих IFN I типа, и, соответственно, подавлен их синтез, а циркулирующего в крови IFN-β не удалось обнаружить вообще. При этом низкий уровень IFN-α2 в плазме крови рассматривался исследователями как маркер риска развития критического состояния [156], и поэтому, по мнению авторов, при сниженной продукции IFN I было бы эффективным введение их извне в сочетании с противовоспалительной терапией.

Низкий уровень IFN-α2 в плазме крови рассматривался исследователями как маркер риска развития крити-

ческого состояния, и поэтому при сниженной продукции IFN I было бы эффективным введение их извне в сочетании с противовоспалительной терапией

Одним из механизмов эвазии (ускользания) SARS-CoV-2 от факторов врожденного иммунитета может быть ускользание от сенсоров врожденного иммунитета. У людей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается достаточно длительный период активации врожденного иммунитета, а именно системы интерферонов, следствием чего является не только позднее повышение продукции IFN I типа, но и длительное сохранение его на достаточно высоком уровне [157], что может привести к развитию «цитокинового шторма» на поздних этапах заболевания.

Чтобы идентифицировать молекулярные механизмы, блокирующие продукцию IFN вирусами SARS-CoV-2 через активацию IRF3/7, несколько исследовательских групп трансфицировали клетки индивидуально со всеми вирусными генами SARS-CoV-2 (RIG I, MDA5 либо с MAVS). Среди 27 белков вируса SARS-CoV-2 авторами были идентифицированы nsr 1, 12, 13, 14, 15, белок M и Orf6 как мощные ингибиторы пути MAVS, приводящие к нарушению продукции IFN- β [158, 159]. Кроме того, белки N, Orf3b и Orf6 оказались способны подавлять активацию IRF3, а Orf7 – ингибировать синтез клеточного белка [105]. При этом установлено, что Orf6 не только самый сильный ингибитор продукции IFN- β , но и единственный ген SARS-CoV-2, подавляющий активность промотора IFN-стимулированного ответа (ISRE).

Konno et al. в своем исследовании показали, что Orf3b является мощным антагонистом продукции IFN I типа [160], при этом авторами установлено, что естественный вариант Orf3b с более длинной рамкой считывания увеличивал тяжесть заболевания. *Li et al.* установили, что вирусные белки Orf6, Orf8 и нуклеокапсид являются сильными ингибиторами продукции IFN [161] через нарушение транскрипции промотора ISRE, управляющего люциферазой.

Кроме того, генетические исследования, проведенные *Annsea Park* и *Akiko Iwasaki*, показали, что восприимчивость к новой коронавирусной инфекции возрастает, если отсутствуют специфические PRR и их сигнальные пути. Вследствие того что репликация вирусов SARS-CoV-2 происходит в цитоплазме, продукты репликации и вирусные геномы распознаются цитозольными рецепторами RIG-I и MDA5, и, если последние отсутствуют, индукции IFN не происходит [47].

Также показано, что S-белок, а точнее его домен-связывающий рецептор (RBD), может подвергаться конформационным изменениям, позволяющим ему избегать распознавания механизмами врожденного иммунитета [162].

Shin D. et al. считают, что одним из механизмов, с помощью которого SARS-CoV-2 ингибирует противовирусные функции клетки, может быть активность папаиноподобной протеазы (PLpro), которая необходима для переработки вирусных полипротеинов. Было обнаружено, что она расщепляет убиквитин-подобный модификатор IFN-стимулированного гена 15 (ISG15), который является индуцированным IFN I геном с сильной противовирусной активностью [163].

Другим механизмом эвазии может быть блокирование интерферонового сигнального путем подавления фосфорилирования транскрипционного фактора STAT1 [164–166].

Кроме того, коронавирусы могут использовать активность собственной эндорибонуклеазы для предотвращения синтеза и ранней активации IFN в макрофагах, тем самым

усиливая вирусную репликацию именно в макрофагах, а не только в эпителиальных клетках [167].

Так, *Li G. Et al.* получили данные о том, что коронавирусы, в том числе и SARS-CoV-2, могут индуцировать образование двумембранных везикул, в которых отсутствуют PRR и которые защищают вирус от распознавания рецепторами врожденного иммунитета (TLR/RIG-1). Реплицируясь в этих везикулах, вирусы не распознаются макроорганизмом, что предупреждает активацию врожденной иммунной системы и, соответственно, синтез IFN [90].

Также рядом авторов показано, что экспрессия антигенов вируса SARS-CoV-2 на поверхности клетки не происходит до выхода вирионов из нее, поэтому активация синтеза IFN, а также антителообразования начинаются относительно поздно [4]. Если же синтез IFN I типа все же запускается на более позднем этапе инфекции, то в этом случае IFN I реализует уже не столько защитную, сколько повреждающую функцию, так как отсроченный синтез IFN I сопровождается накоплением воспалительных мононуклеаров, повышением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в нижних дыхательных путях, что приводит к формированию отека легких [168]

Подавление системы IFN при корона-вирусной инфекции ассоциировано с тяжестью клинических проявлений заболевания

Подавление системы IFN при коронавирусной инфекции ассоциировано с тяжестью клинических проявлений заболевания. У умерших пациентов с инфекцией, вызванной MERS-CoV, уровень синтеза эндогенного IFN оказался значительно ниже, чем у выживших [145, 169], а у тяжелых критически больных с COVID-19 иммунный ответ являлся чрезмерным, что заключалось в снижении синтеза IFN и резко возрастающей активности провоспалительных цитокинов, описываемых как системный «цитокиновый шторм», который ускоряет начало синдрома системного воспалительного ответа [54].

Клинические наблюдения при респираторных коронавирусных инфекциях подтверждают способность этих вирусов ускользать от иммунной системы и даже активно подавлять противовирусный иммунный ответ на ранних стадиях инфицирования. Этим, возможно, объясняется более длительный инкубационный период развития COVID-19 (2–14 дней) по сравнению с инфекциями, вызванными вирусами гриппа (1–4 дня) [170], несмотря на то что вирусы гриппа также владеют механизмами эвазии.

Таким образом, быстро и немедленно реагирующая система IFN, включающая в себя гены IFN и их репрессоры, сами IFN, специфические клеточные рецепторы, многочисленные ISG и ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии IFN с этими рецепторами, является выработанным в процессе эволюции естественным барьером, препятствующим размножению вирусов. Следствием действия вновь образованных IFN являются три взаимосвязанных события: **внутриклеточная ингибция IFN-ами репродукции вирусов; удаление с помощью NK- и CTL инфицированных клеток; защита IFN окружающих незараженных клеток от возможного заражения**, что в большинстве случаев приводит к прерыванию инфекционного процесса и прекращению дальнейшего распространения инфекции.

Однако при большом количестве попавших в организм возбудителей, их полиэтиологичности и высокой контагиозности, сниженной сопротивляемости организма, особенностях становления системы интерферонов в онтогенезе или ее дефектности, или истощении (при частых ОРЗ, особенно у детей, перенесенных тяжелых заболеваниях,

аутоиммунных и онкологических и др.), а также способности вирусов (в том числе и коронавируса SARS-CoV-2) подавлять активность системы IFN описанные выше эффекты системы врожденного иммунитета оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса, и болезнь принимает более тяжелое течение, а в качестве лекарственных препаратов требуется применение IFN.

При COVID-19 наблюдается дисбаланс врожденного иммунитета и провоспалительного ответа на проникновение вируса SARS-CoV-2, что проявляется снижением активности системы противовирусного иммунитета вследствие нарушения IFN-сигналинга и индукции ISGs в инфицированных SARS-CoV-2 клетках, а также механизмов эвазии вируса, что приводит к прогрессирующей репликации SARS-CoV-2. Продукция провоспалительных цитокинов/хемокинов в условиях нарастающей вирусной нагрузки становится гиперовоспалительной, что может приводить к «цитокиновому шторму» и тяжелому течению новой коронавирусной инфекции.


Ингибирование продукции IFN вирусом SARS-CoV-2 получило дальнейшее подтверждение при изучении уровней различных цитокинов у пациентов с COVID-19. Комплексный иммунный анализ у пациентов через 8–12 дней после начала заболевания показал наличие нарушений в системе интерферонов – снижение IFN I типа, что было сопряжено с низкой продукцией ISGs и высокими уровнями IL-6 и TNF- α [171, 172]. Это может быть следствием активации NF- κ B, но не IRF3 и IRF7 [171].

При тяжелом течении COVID-19 отмечался выраженный дисбаланс провоспалительных и «проремонтных» функций макрофагов дыхательных путей, истощение CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [173], что также является результатом недостаточной продукции IFN I типа. Также известно, что ранняя продукция IFN I типа способствует эффективному ответу Т-клеток, в то время как отсроченный интерфероновый ответ может ингибировать как пролиферацию Т-клеток, так и их выход из лимфоидных органов, следствием чего может стать их функциональное истощение. Так, *Wei L.L. et al. и Qin C. et al.* показали, что количество Тreg-клеток у пациентов с COVID-19 обратно коррелирует с тяжестью заболевания [174].

Таким образом, IFN играют ключевую роль в патогенезе COVID-19 и защите от новой коронавирусной инфекции, во многом определяя течение и исход заболевания. Патогенез коронавирусной инфекции связан с недостаточным синтезом IFN I в начале заболевания и с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких и респираторного дистресс-синдрома. Дефицит IFN I – характерная черта коронавирусной инфекции, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Поэтому введение препаратов IFN может корректировать их дефицит, особенно на ранних этапах заболевания.

Следовательно, перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут стать:

- ✓ подавление репликации вируса на начальной стадии инфекционного процесса путем использования препаратов рекомбинантных интерферонов в сочетании с антиоксидантами;
- ✓ уменьшение выраженности воспалительного процесса с помощью таргетной антицитокиновой терапии при прогрессировании воспалительного процесса, развитии тяжелой пневмонии и «цитокинового шторма».



Интерфероны как лекарственные препараты при COVID-19 (экспериментальные данные)

Регулирование в организме производства цитокинов, в частности интерферонов, а также клиническое применение приемлемых рационально подобранных лекарственных форм может быть многообещающей стратегией лечения COVID-19, так как IFN I типа активируют внутриклеточную защиту от патогенов (в том числе и вирусов) и влияют на активацию факторов врожденного и адаптивного иммунитета: при быстром развитии инфекции COVID-19 происходит угнетение синтеза эндогенного IFN, следствием чего является развитие тяжелых легочных и мультиорганных поражений [175].

Многочисленные экспериментальные исследования предшествовали клиническим рекомендациям по использованию IFN в практике лечения коронавирусной инфекции. Так, *Lokugamage K.G. et al.*, оценивая чувствительность SARS-CoV-2 к IFN I по сравнению с SARS-CoV, установили, что, несмотря на то что SARS-CoV-2 поддерживает кинетику репликации вируса, сходную с SARS-CoV в культуре клеток Vero, новый коронавирус гораздо более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного IFN-I: SARS-CoV-2 индуцирует фосфорилирование STAT1 и повышение экспрессии ISG, в то время как SARS-CoV не имеет доказательств влияния на фосфорилирование STAT1 или увеличение ISG даже в присутствии предварительной обработки IFN I типа [176]. Авторы также обнаружили, что в интерферон-компетентных клетках Calu3 2B4 у SARS-CoV-2 снижена репликация по сравнению с SARS-CoV, что коррелировало с фосфорилированием STAT1 на поздних стадиях инфекции. Наконец, авторы исследовали гомологию между SARS-CoV и SARS-CoV-2 в вирусных белках, которые, как показано, являются антагонистами IFN. Отсутствие открытой рамки считывания (Orf) 3b и значительные изменения в Orf6 позволили предположить, что два ключевых антагониста IFN могут не поддерживать эквивалентную функцию в SARS-CoV-2. Авторы показали, что несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных IFN клетках было в **1000-10 000 раз ниже**, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных IFN. При этом SARS-CoV, напротив, оказывался практически нечувствителен к IFN [176].

Несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных IFN клетках было в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных IFN

Полученные результаты выявляют ключевые различия в восприимчивости к ответу IFN I между SARS-CoV и SARS-CoV-2, что может иметь решающее значение для разработки подходов к терапии COVID-19.

Abigail Vanderheiden et al. показали, что IFN I и III типов ограничивают инфицирование вирусом SARS-CoV-2 эпителиальных культур дыхательных путей человека: **обработка культуры клеток эпителия дыхательных путей человека IFN I или III типа за 24 часа до заражения приводила к снижению вирусной РНК в три раза (по сравнению с зараженными культурами, не обработанными IFN), а репликация вируса уменьшалась на 90%**. Вирусная нагрузка также значительно снижалась, если культуру клеток обрабатывали IFN после инфицирования: эффект проявлялся на третий день эксперимента [177]. Авторы считают, что такое действие IFN связано с их способностью усиливать экспрессию генов IFN-ответа, в том числе генов семейства IFIT, кодирующих белки, обладающие антивирусной активностью. Возможно, в этом причина ингибирования размножения вируса в клетках, обработанных IFN.

В работе *Carly G. et al.* установлено, что IFN I типа стимулирует экспрессию рецептора ACE2 в первичных эпителиальных клетках носа человека. При этом известно, что вирус SARS-CoV-2 связывается с неактивированным рецептором ACE2. Следовательно, увеличивая экспрессию ACE2 рецепторов и переводя их в активированное состояние, IFN- α повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и COVID-19 [8].

Так, *Channappanavar R. et al.* доказали, что введение интерферона-I- α -2b в течение 1 дня после инфицирования коронавирусом MERS-CoV (до пика титров вируса) защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного ISG и генов воспалительных цитокинов. В отличие от этого позднее введение IFN- β не смогло эффективно подавить репликацию вируса: увеличилась инфильтрация и активация моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в легких, наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что приводило к смертельной пневмонии при сублетальной инфекции. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что относительное время реакции IFN I и максимальная репликация вируса являются ключевыми факторами в определении исходов, по крайней мере у инфицированных мышей.

Следовательно, для лечения вирусных инфекций в клинических условиях необходимо применение интерферона- α 2- β в составе комбинированной терапии [178, 179]. Также *Sun J. et al.* [180] подтвердили, что в мышинной модели IFN I способствует выздоровлению.

Emily S.L. et al. провели скрининговое исследование по изучению активности ряда противовирусных препаратов для оценки их эффективности *in vitro* в отношении коронавируса SARS-CoV, вызывающего TORC-синдром. В исследовании приняли участие аналоги нуклеозидов, интерфероны, ингибиторы протеаз, ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы нейраминидазы. Авторы показали, что полное ингибирование СРЕ наблюдалось для четырех из семи интерферонов при использовании очень высокого вирусного вызова 104 PFU/wetl и высокой кратности инфекции (MOI = 0,5). Полное ингибирование, выраженное как CIA-100, наблюдалось для IFN β -Ib при 5000 МЕ/мл,

интерферона α -n3 при 5000 МЕ/мл, интерферона α -НЛ в дозе 250 000 МЕ/мл, человеческого лейкоцитарного интерферона в дозе 500 000 МЕ/мл. Все три препарата интерферона продемонстрировали дозозависимое ингибирование образования бляшек SARS-CoV, и, следовательно, применение интерферонов в лечении инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV, более чем оправданно [146].

Falzarano D. et al., так же как и предыдущие авторы, оценив влияние интерферона α 2- β и рибавирина на репликацию изолята коронавирусных штаммов nCoV hCoV-EMC/2012 в клетках Vero и LLC-MK2, доказали, что штамм коронавируса hCoV-EMC/2012 чувствителен как к интерферону α 2- β , так и к рибавирину в клетках Vero и LLC-MK2, но только при относительно высоких концентрациях [181].

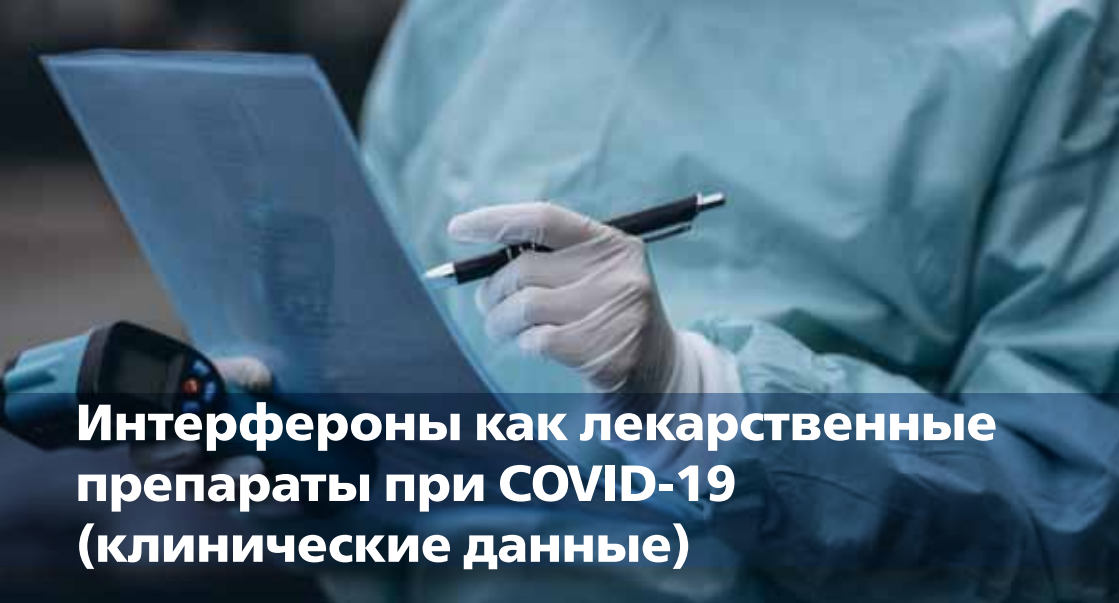
Исследования ученых, установивших повышенную чувствительность нового коронавируса SARS-CoV-2 к IFN I типа по сравнению с SARS-CoV, позволяют использовать IFN I в качестве средства лечения COVID-19

Исследования ученых, установивших повышенную чувствительность нового коронавируса SARS-CoV-2 к IFN I типа по сравнению с SARS-CoV, позволяют использовать IFN I в качестве средства лечения COVID-19 [182].

В работе *Mantlo E. et al.* показано, что вирус SARS-CoV-2 обладает высокой чувствительностью к человеческим рекомбинантным интерферонам α и β (IFN α/β). Использование IFN- α или IFN- β в концентрации 50 МЕ (IU) на миллилитр резко уменьшает вирусные титры (на 3,4 log или 4,5 log соответственно) в клетках Vero. EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация) IFN- α и IFN- β составляет 1,35 МЕ/мл и 0,76 МЕ/мл соответственно в клетках Vero. При этом репликация вируса ингибируется в концентрациях, которые клинически достижимы у пациентов. Полученные авторами результаты демонстрируют мощную эффективность человеческого рекомбинантного IFN I типа в подавлении репликации SARS-CoV-2, что может использоваться в лечении COVID-19 [183].

Тестирование ингибирующей активности противовирусных IFN I (IFN- α) и III типов jd (IFN- λ) против SARS-CoV-2 и сравнение их с SARS-CoV-1 в исследованиях *Ulrike Felgenhauer et al.* показали, что оба IFN дозозависимо подавляют активность вируса SARS-CoV-2 при использовании двух линий эпителиальных клеток млекопитающих (human Calu-3 and simian Vero E6). В то время как SARS-CoV-1 был чувствителен только к IFN- α . Следовательно, констатируют ученые, SARS-CoV-2 проявляет более широкую чувствительность к IFN, чем SARS-CoV-1. Кроме того, применение Руксолитиниба (селективного ингибитора IFN-триггеров Janus киназ – сигнального предиктора и активатора транскрипции IFN-сигналинга) приводило к увеличению репликации SARS-CoV-2 в IFN-компетентных клетках Calu-3. Следовательно, SARS-CoV-2 чувствителен к экзогенно добавленным IFN, что может сделать IFN I типа хорошими кандидатами для управления COVID-19 [184].

Следовательно, в экспериментальных исследованиях было показано, что коронавирусы, в том числе и SARS-CoV-2, чувствительны к экзогенным интерферонам, что позволило их использовать в качестве лекарственных препаратов при лечении COVID-19. В настоящее время накоплен богатый опыт использования препаратов, рекомбинантных IFN, в лечении и профилактике новой коронавирусной инфекции.



Интерфероны как лекарственные препараты при COVID-19 (клинические данные)

Поскольку COVID-19 тесно связан с вирусом SARS-CoV, интерес к влиянию интерферонов на прогрессирование заболевания и его потенциал в качестве лекарственного средства возник сразу же.

Клинические испытания применения IFN I типа для лечения коронавирусной инфекции имеют давнюю историю. Так, в 1983 году интраназальный человеческий IFN- $\alpha 2$ использовался для лечения сезонных ОРВИ коронавирусной этиологии с хорошим эффектом: частота простудных заболеваний, тяжесть симптомов и признаков, а также репликация вируса были снижены у пациентов, получавших интерферон, по сравнению с теми, кто получал плацебо [185]. Эти исследования дали надежду на то, что IFN I типа может быть мощным препаратом также против COVID-19, и это было подтверждено исследованиями, которые показали: экзогенный IFN I типа индуцировал в организме пациентов сильный противовирусный ответ, гораздо больший, чем наблюдавшийся при TORS-CoV [143].

Erwan Sallarda et al. отмечают, что IFN I типа является потенциально эффективным способом лечения COVID-19, так как получен эффект от комбинации лопинавира/ритонавира и интерферона- $\alpha 2$ - β , а также интерферона- $\alpha 2$ - β и рибавирина in vitro. Кроме того, они подчеркивают, как и другие авторы из разных стран, что проведенные исследования в формате in vitro предполагают, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным к IFN I типа, чем другие виды коронавирусов [186]. По мнению *Lindsey R. Baden et al.*, комбинация препаратов лопинавир + ритонавир для лечения COVID-19 не показала ожидаемой эффективности, однако включение в терапию IFN I типа привело к снижению летальности у пациентов, получающих в качестве комбинированной терапии лопинавир + ритонавир + IFN I типа, по сравнению с больными, применяющими только лопинавир + ритонавир [187].

В мае 2020 года были опубликованы данные, в которых показано, что терапия интерфероном- $\alpha 2\beta$ сокращает продолжительность выделения вируса, коррелирующую со снижением маркеров острого воспаления, таких как C-реактивный белок и IL-6. Уровень последнего имеет прогностическую ценность при остром респираторном дистресс-синдроме, наиболее тяжелой форме COVID-19 [152].

В работе *Qiong Zhou et al.* описано исследование с участием 77 добровольцев с коронавирусной инфекцией по тестированию синтетической версии рекомбинантного IFN [188]. Авторы показали, что использование интерферона- $\alpha 2$ - β при лечении больных COVID-19 сокращает продолжительность вирусной инфекции, при этом ни у одного из пациентов не развился острый респираторный дистресс-синдром и никто не нуждался в проведении интенсивной терапии [188]. Исследования проводились с учетом пола, возраста пациентов, степени тяжести заболевания, уровня вирусного клиренса, состояния цитокинового пула и функциональной активности биомаркеров воспаления. При лечении COVID-19 авторы использовали небулизированный интерферон- $\alpha 2$ - β (5 му. б. и. д.), умифеновир (200 мг/день) или комбинацию интерферона- $\alpha 2$ - β + умифеновира. Вывод авторов однозначен: лечение интерфероном- $\alpha 2$ - β с умифеновиром или без него значительно сокращает сроки обнаружения вируса в верхних дыхательных путях, а также длительность повышенного содержания в крови маркеров воспаления, таких как IL-6 и С-реактивный белок [188].

Trouillet-Assant S. et al. в своем исследовании показали, что из 26 пациентов с COVID-19, включенных в исследование, у пяти отмечалось отсутствие продукции IFN I, при этом пациенты имели более высокую вирусную нагрузку, требовали более агрессивного медицинского вмешательства, и их время пребывания в отделении интенсивной терапии было больше, чем у пациентов, продуцирующих IFN I [189].

При этом в последнем китайском руководстве по лечению коронавирусной инфекции [190] предлагается использовать сочетание таблетированных форм лопинавира/ритонавира и небулизированного IFN- α , а *Dong L. et al.* [191] также рекомендуют применять IFN- α интраназально с помощью небулайзера, но в высокой дозе – 5 млн ЕД в течение 10 дней по два раза в день. В настоящее время в Китае проводятся официальные исследования по изучению эффективности применения следующих схем для лечения COVID-19: рибавирин + IFN- α ; лопинавир + ритонавир + IFN- α ; рибавирин + лопинавир + ритонавир + IFN- α .

Продукция IFN I типа значительно ухудшается с возрастом, в то время как секреция всех других провоспалительных цитокинов была сопоставима с их секрецией у более молодых людей

Agrawal A. в своем исследовании показал, что реакция PDCs на вирусы, особенно продукция IFN I типа, значительно ухудшается с возрастом, в то время как секреция всех других провоспалительных цитокинов была сопоставима с их секрецией у более молодых людей [192].

Со сниженной реакцией системы интерферонов при COVID-19 было связано тяжелое течение заболевания у пациентов с ожирением [193].

Использование интраназального введения интерферонов у 2944 здоровых медицинских работников в городской больнице Шиянь провинции Хубэй в течение 28 дней для профилактики инфекций SARS-CoV-2 показало отсутствие у всех побочных эффектов и инфицирования SARS-CoV-2 [194]. Следовательно, считают авторы, данные результаты свидетельствуют о том, что IFN I может помочь в предотвращении инфекции у лиц с высоким риском заболевания.

В ретроспективном исследовании пациентов, получавших IFN- $\alpha 2$ ингаляционно в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами на ранней

или поздней стадии инфекции, было обнаружено, что те, кто получал IFN- α 2 на ранней стадии, имели значительно более низкий уровень смертности. Напротив, поздняя терапия интерфероном увеличивала смертность и замедляла выздоровление [195]. Проведенное исследование позволяет предположить связь между временем лечения IFN I и его эффективностью: IFN должны назначаться как можно раньше, с первых дней заболевания.

Те, кто получал IFN- α 2 на ранней стадии, имели значительно более низкий уровень смертности

Британская компания Synairgen провела контролируемое клиническое исследование ингаляционного IFN- β у 221 пациента с COVID-19 и сообщила, что по сравнению с плацебо вероятность развития тяжелого течения заболевания снизилась на 79% для госпитализированных пациентов, получавших SNG001, и что у них имелось более чем в два раза больше шансов выздороветь по сравнению с теми, кто был рандомизирован на плацебо [125].

Кроме того, многолетний опыт использования интерферонов в лечении сезонных ОРВИ, доступность препарата и его относительно скромная стоимость делают его отличным кандидатом для широкого применения в терапии новой коронавирусной инфекции [125].

Назначение противовирусных препаратов при лечении новой коронавирусной инфекции у **детей** в нашей стране основывается в первую очередь на имеющихся данных об их эффективности при лечении сезонных ОРВИ, в том числе и вызванных коронавирусами [196, 197].

Известно, что интерфероны как лекарства – это разнородное семейство препаратов, применяемых в различных терапевтических ситуациях с учетом их выраженного противовирусного, антипролиферативного, иммуномодулирующего и других действий и доказавших свою эффективность при инфекциях различной этиологии (вирусных и бактериальных) и локализации воспалительного процесса (органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, урогенитальная патология, инфекционные заболевания новорожденных и недоношенных и т. д.) в огромном количестве исследований с участием тысяч пациентов [188–213]. Так, например, **эффективность препарата ВИФЕРОН® Свечи при ОРВИ у детей изучалась у 2246 пациентов (1398 – основная группа, 787 – сравнения); ВИФЕРОН® Мазь – у 645 пациентов (400 – основная и 245 – сравнения); ВИФЕРОН® Гель – у 1066 пациентов (588 – основная и 478 – сравнения); ВИФЕРОН® Свечи при урогенитальных инфекциях у беременных и ВУИ у новорожденных – у 4564 пациентов (2499 – основная, 1748 – сравнения и 333 – контрольная группа, при этом 1981 пара – беременная женщина и рожденный ею ребенок)** (данные из прямого доступа).

Кроме того, противовирусный иммунитет у новорожденных, в том числе и недоношенных (преобладание ранних форм IFN со сниженной противовирусной активностью), у детей раннего возраста, пациентов с рекуррентными заболеваниями (снижение способности к индуцированной продукции IFN в сочетании с физиологической незрелостью факторов местной защиты), респираторной аллергией (бронхиальная астма, поллинозы, при которых патогенетически снижена продукция IFN γ), а также после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (когда развивается функциональная иммуносупрессия факторов врожденного иммунитета) характеризуется выраженной недостаточностью, что диктует необходимость использования препаратов, рекомбинантных IFN, при лечении ОРВИ у данных категорий пациентов.

Доказана терапевтическая эффективность применения IFN I типа в раннем периоде новой коронавирусной инфекции – на 1–2-е сутки манифестации клинических симптомов, когда чаще всего наблюдается задержка синтеза эндогенного IFN с одновременной активной репликацией вируса SARS-CoV-2

При этом доказана терапевтическая эффективность применения IFN I типа **в раннем периоде новой коронавирусной инфекции – на 1–2-е сутки манифестации клинических симптомов**, когда чаще всего наблюдается задержка синтеза эндогенного IFN с одновременной активной репликацией вируса SARS-CoV-2. *Yi Xu et al.* сообщили об удачном опыте применения перорального спрея с IFN- α с момента поступления ребенка в стационар (8000 ЕД, две дозы спрея три раза в день) [214].

Так, *Kun-Ling Shen, Yong-Hong Yang* показали, что у детей отмечается дефицит или недостаточность системы IFN, что может привести к снижению противовирусной активности, а введение экзогенного IFN I типа может существенно снизить уровень репликации вируса и, соответственно, уменьшить тяжесть формируемого воспалительного ответа или предотвратить его совсем. Во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году ими было проведено исследование на животных и установлено, что рекомбинантный спрей интерферона- $\alpha 2$ - β может предотвратить инфекцию SARS-CoV в модели макаки-резуса путем ингибирования вирусной репликации. Дальнейшие исследования *in vivo* показали, что спрей рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β эффективно снижает уровень инфицирования респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, аденовирусом и вирусом атипичной пневмонии (SARS-CoV) [215]. Авторы подчеркивают, что изучение эффективности и безопасности интерферона при лечении детей с инфекцией COVID-19 должно быть продолжено.

Об эффективности ингаляционного способа введения IFN- α при COVID-19 сообщили испанские исследователи [216], которые рекомендуют распылять детям интерферон- $\alpha 2$ - β в дозе 100 000–200 000 МЕ/кг в легких и 200 000–400 000 МЕ/кг в тяжелых случаях коронавирусной инфекции два раза в день в течение одной-двух недель в комбинации с лопинавиром/ритонавиром (200 мг / 50 мг в возрастных дозах при весе 7–15 кг – 12 мг / 3 мг / кг, при весе от 15 до 40 кг – 10 мг / 2,5 мг / кг веса ребенка, для детей с весом более 40 кг – в дозе 400 мг / 100 мг) при подтверждении диагноза новой коронавирусной инфекции. Кроме того, противовирусная терапия при коронавирусной инфекции, по мнению Chen Z.M. et al., может включать распыление небулайзером интерферона- $\alpha 2$ - β : ингаляция интерферона- $\alpha 2$ - β 100 000–200 000 МЕ/кг для легких случаев и 200 000–400 000 МЕ/кг – для тяжелых случаев, два раза в день в течение пяти – семи дней [217].

По мнению *Ivan Fan-Ngai Hung et al.*, комбинированная терапия пациентов с легкой и редней степенью тяжести заболевания COVID-19, включающая IFN, сокращала время носительства коронавируса [218].

В Китайской Народной Республике (КНР) ученые проводят открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, изучающее эффективность и безопасность IFN α в трех комбинациях с противовирусными

препаратами. Целью исследования является получение надежных клинических данных о терапевтической эффективности и безопасности трех различных противовирусных схем терапии COVID-19 легкой и средней степени тяжести, включающих IFN- α [219].

Эти результаты подтверждают и данные исследований *Zhi-Min Chen1 et al.*, которые рекомендуют для взрослых пациентов применение 10 000 000 МЕ в сутки, для детей – 100 000–200 000 МЕ/кг в легких случаях, а также 200 000–400 000 МЕ/кг в возрастной группе от 1 до 3 лет (средний вес – $11,57 \pm 3,25$ кг) суточная доза будет соответствовать 1 200 000–2 400 000 МЕ в сутки в легких случаях и 2 400 000–4 800 000 МЕ в тяжелых случаях; в возрастной группе от 3 до 7 лет (средний вес – $17,63 \pm 3,27$) суточная доза будет соответствовать 1 800 000–3 600 000 МЕ в сутки в легких случаях и 3 600 000–7 200 000 МЕ – в тяжелых случаях; в возрастной группе от 7 до 18 лет (средний вес – 35 кг) суточная доза будет соответствовать 3 500 000–7 000 000 МЕ в сутки в легких случаях и 7 000 000–10 000 000 МЕ – в тяжелых случаях. **Меньшие дозы, по мнению авторов, будут недостаточны для подавления вирусной инфекции и только несколько затормозят распространение вируса в организме [220]. Об использовании препаратов IFN в составе комплексной терапии при лечении пациентов с COVID-19 говорят и другие исследователи [221, 222].**

Так, в Центре врожденных и постнатальных инфекций ГБУЗ города Москвы «Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач к. м. н. *О.И. Жданова*, заведующая отделением *Е.М. Брагина*) за период с 01.04.2020 по 01.07.2020 пролечено 274 ребенка, из которых 44 – с подтвержденной коронавирусной инфекцией и установленным диагнозом COVID-19 (+ РНК SARS-CoV), остальные – с перинатальным контактом по COVID-19. В терапии всех детей по индивидуальным показаниям использовался интерферон- α -2- β в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®), который назначался в виде ректальных суппозиторий в дозе 150 000 МЕ (по одному суппозиторию два раза в сутки каждые 12 часов ректально). Все дети выписаны с выздоровлением.

Опыт применения рекомбинантных интерферонов в терапии детей с новой коронавирусной инфекции обобщен д. м. н., профессором Л.Н. Мазанковой (главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения города Москвы и ЦФО РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО МЗ РФ, заслуженный врач России): в структуре госпитализированных пациентов наибольший удельный вес составили дети с легкой формой COVID-19 ($75,5 \pm 2,4\%$ – 240 человек), среднетяжелая форма зарегистрирована у $24,5 \pm 2,4\%$ (78 человек), при этом у $15,4 \pm 2,0\%$ детей (преимущественно в старшем возрасте) течение COVID-19 сопровождалось развитием пневмонии (8–17 лет – 33 ребенка, $67,3 \pm 6,7\%$; 1–7 лет – 11 детей, $22,4 \pm 6,0\%$). Дети первого года, у которых заболевание осложнилось развитием пневмонии, составили $10,2 \pm 4,3\%$ от всех случаев пневмонии. Лечение новой коронавирусной инфекции включало применение препарата рекомбинантного интерферона- α 2- β – ВИФЕРОН® (комбинированная терапия с использованием системных форм препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения). **Детям до 7 лет ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначался по 150 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки через каждые 12 часов ректально и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г три–пять раз в сутки. Детям старше 7 лет ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначался по 500 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки через каждые 12 часов ректально и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г три–пять раз в сутки. Курс терапии составил 10 дней.** Побочных и нежелательных явлений на фоне указанной терапии у детей с новой коронавирусной инфекцией не отмечалось ни

в одном случае. У всех пациентов была отмечена положительная динамика клинических симптомов на шестой-седьмой день госпитализации.

Необходимость применения препаратов интерферонов при лечении COVID-19 у детей, причем в высоких дозах, доказана в многоцентровом научном исследовании, которое с 15.07.2020 проводится в нашей стране. Исследование посвящено изучению эффективности и безопасности препаратов рекомбинантного интерферона- α -2 β – ВИФЕРОН® (комбинированная терапия с использованием ректальных суппозиторий и геля для наружного применения) в терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у детей.

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии препаратом ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (IFN- α -2b) в дозе 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (IFN- α -2 β) 36 000 МЕ/г) в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы у детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

В задачи исследования входит:

1. Изучить терапевтическую эффективность комбинированной схемы применения препарата ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения) в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 года до 17 лет по сравнению со стандартной схемой терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы.
2. Оценить безопасность и переносимость комбинированной схемы применения препаратов ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения) в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 года до 17 лет по сравнению со стандартной схемой терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы.

Исследование проводится в исследовательском центре Красноярска под руководством Г.П. Мартыновой, д. м. н., профессора, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, заслуженного работника высшей школы РФ, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей МЗ по СФО и Красноярскому краю.

В исследование были включены 87 детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из них основную группу составили 43 ребенка, которые в качестве противовирусной терапии получали препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ два раза в день + ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г местно в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 44 ребенка того же возраста, которые в качестве противовирусной терапии получали умифеновир в возрастной дозе (10 дней).

Предварительная оценка результатов показала, что применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения позволило достоверно сократить продолжительность клинических симптомов COVID-19, таких как лихорадка, интоксикация, заложенность носа, диарея, а также вирусного клиренса и добиться более быстрой элиминации возбудителя – вируса SARS-CoV-2 ($p < 0,05$). При этом у 15,4% пациентов с COVID-19, получающих в качестве этиотропной терапии умифеновир в течение восьми-девяти дней, отмечалась неэффективность лечения с последующей сменой препарата.

В докладе на XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» 12–13 октября 2020 года д. м. н., профес-

сор Л.Н. Мазанкова также сообщила об использовании в лечении новой коронавирусной инфекции у детей высоких доз препаратов рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2$ - β , в частности о применении препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ с хорошим положительным эффектом.

В настоящее время продолжаются исследования, касающиеся концентрации препаратов IFN, продолжительности лечения, способа введения и частоты его назначения при COVID-19. Существует большой мировой опыт подкожного введения IFN (два-три раза в неделю, а при использовании пегилированных IFN – один раз в неделю или реже), что приводит к системному ответу с усилением противовирусных свойств, в то время как при вдыхании препаратов, рекомбинантных IFN, последний попадает непосредственно на эпителий, что очень важно с позиций входных ворот коронавирусной инфекции и клеток-мишеней вируса SARS-CoV-2. При этом интраназальное введение IFN может быть отличным как профилактическим, так и лечебным методом, особенно для людей высокого риска.

Другой важный вопрос, который решают исследователи: – какой подтип IFN использовать при лечении новой коронавирусной инфекции. Известно, что все подтипы IFN I типа одинаково хорошо связываются с интерфероновыми рецепторами, но так как IFN- β обладает в большей степени иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами, то исследователи склоняются к использованию IFN- α , который характеризуется самыми высокими противовирусными эффектами.

Таким образом, из представленных исследований по изучению эффективности применения рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2$ - β в лечении новой коронавирусной инфекции следует:

- ✓ входными воротами для вируса SARS-CoV-2 являются в основном эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, экспрессирующие ACE-2-рецепторы, а клетками-мишенями – альвеолоциты II типа, участвующие в образовании сурфактантного альвеолярного комплекса и определяющие синтез и метаболизм сурфактанта. Это способствует быстрому развитию респираторных симптомов, степень выраженности которых зависит от количества попавшего возбудителя, его вирулентности и патогенности, а также защитных возможностей организма;
- ✓ вирус SARS-CoV-2 обладает выраженными активными и пассивными механизмами эвазии (ускользания) от факторов врожденного иммунитета, основной из которых – блокирование интерферонового сигналинга, что ведет к нарушению синтеза противовирусных цитокинов, в том числе и интерферонов, уже на ранних стадиях инфекции и усиленной продукции провоспалительных цитокинов;
- ✓ дисбаланс противовирусного и провоспалительного ответа – один из ключевых механизмов патогенеза COVID-19;
- ✓ детский возраст ограничивает применение многих лекарственных препаратов при лечении COVID-19 из-за противопоказаний и возможности развития нежелательных реакций;
- ✓ противовирусный иммунитет у новорожденных, в том числе и недоношенных (преобладание «ранних» форм IFN со сниженной противовирусной активностью), у детей раннего возраста, пациентов с рекуррентными заболеваниями (снижение способности к индуцированной продукции IFN в сочетании с физиологической незрелостью факторов местной защиты), респираторной аллер-

- гией (бронхиальная астма, поллинозы, при которых патогенетически снижена продукция IFN γ), а также после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (когда развивается функциональная иммуносупрессия факторов врожденного иммунитета) характеризуется выраженной недостаточностью, что диктует необходимость применения рекомбинантных IFN;
- ✓ использование рекомбинантных IFN в педиатрической практике базируется на огромном клиническом опыте использования данных препаратов при лечении вирусных инфекций у детей, в том числе и сезонных коронавирусных инфекций;
 - ✓ рекомбинантный интерферон- $\alpha 2$ - β обладает доказанной противовирусной активностью в отношении COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, как у взрослых, так и у детей;
 - ✓ создание высоких концентраций IFN в периферической крови для лечения новой коронавирусной инфекции в первые часы и дни от начала заболевания патогенетически оправданно и необходимо для успешного отражения вирусной атаки, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза эндогенных IFN (пассивная и активная эвазия вируса SARS-CoV-2);
 - ✓ использование препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β – ВИФЕРОН® в высоких дозах (3 000 000 МЕ) доказало эффективность в терапии легких и среднетяжелых форм COVID-19 у детей;
 - ✓ применение комбинированной терапии с использованием системных форм препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного введения не только защищает слизистые оболочки верхних дыхательных путей как входные ворота для SARS-CoV-2, активируя противовирусный иммунитет, но и является эффективной системной этиопатогенетической терапией основных респираторных проявлений COVID-19;
 - ✓ неинъекционная системная форма препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ - β ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные способна подавлять провоспалительное действие вирусов и связывать активные формы кислорода, так как аскорбиновая кислота (витамин С), входящая в состав препарата ВИФЕРОН® и являющаяся одним из антиоксидантов, оказывает аттенуирующее действие как на процессы активации и функционирования NLRP3-инфламмосомы, так и в целом на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения.

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначение противовирусных препаратов должно быть индивидуально обосновано инфекционистом и педиатром, может основываться на имеющихся данных об их эффективности лечения других коронавирусных инфекций.

Извлечение из методических рекомендаций

Извлечение из методических рекомендаций «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» от 24.04.2020

Лечение COVID-19 у детей: «Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни. Исследования в КНР у детей показали возможность более длительного выделения вируса с фекалиями, чем из верхних дыхательных путей (до 28 против 14 дней). Поэтому обоснованно применение препаратов IFN- α в свечах, особенно с антиоксидантами, которые обеспечивают системное действие препарата, могут способствовать сокращению периода выделения вируса SARS-CoV-2 с фекалиями».

Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни

Этиотропная терапия детей с легкой формой заболевания (амбулаторно):
«...назначается противовирусная терапия препаратами: рекомбинантный интерферон- α 2- β интраназально или ректально...»

«Дозировка и кратность приема лекарственной терапии осуществляется в соответствии с возрастными нормами».

Этиотропная терапия детей со среднетяжелым течением заболевания (стационарно):
«...рекомендовано применение рекомбинантного интерферона- α 2- β интраназально в виде геля/мази/капель в дозах согласно инструкции <...> или ректально в виде свечей с антиоксидантами (витамины Е и С)».

Младше 7 лет – 150 000 МЕ 2 р/д . Старше 7 лет – 500 000 МЕ 2 р/д

Извлечение из «Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 8.1 (от 01.10.2020)» и «Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции, версия 9 (от 26.10.2020)»

...В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферона-альфа, а также ремдесивир, умифеновир.

Рекомбинантный интерферон- α 2- β для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Как правило, препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней.

«Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как интраназальные формы ИФН- α ...»

«В качестве противовирусной терапии детей с COVID-19 в случаях заболеваний среднетяжелой и легкой степени тяжести рекомендуются препараты ИФН- ...»

«Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно назначение рекомбинантного ИФН- интраназально...»

«В качестве медикаментозной профилактики при непосредственном контакте с больным рассматривается <...> использование препаратов рекомбинантного ИФН- интраназально в комбинации с умифеновиром...»

«Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного ИФН- α . Учитывая рост заболеваемости и высокие риски распространения инфекции на территории нашей страны, целесообразно назначение медикаментозной профилактики определенным группам населения, включая медицинских работников».

«В качестве медикаментозной профилактики при непосредственном контакте с больным рассматривается использование <...> рекомбинантного ИФН- α интраназально в комбинации с Умифеновиром...»

«У пациентов с сахарным диабетом «...в качестве специфической профилактики рекомендовано применение препаратов рекомбинантного альфа-интерферона...»

Учитывая рост заболеваемости и высокие риски распространения инфекции на территории нашей страны, целесообразно назначение медикаментозной профилактики определенным группам населения, включая медицинских работников.

«Рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19. Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями) – рекомбинантный ИФН- α (разовая доза – 3000 МЕ с интервалом 24–48 часов) или Умифеновир по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель. При необходимости профилактические курсы повторяют».

«Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников, – рекомбинантный ИФН- α (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 6000 МЕ) + умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней. При необходимости профилактические курсы повторяют...»

«Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых включает рекомбинантный ИФН- α – обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием – доза 3000 МЕ, 5 р/сутки в течение 5 дней».

«Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания. Легкие формы:

Исследования по оценке эффективности использования ИФН в терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции продолжаются в настоящее время во всем мире, в том числе и в нашей стране.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966; 1 (7428): 76–77. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6–15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.
3. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (1): 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
4. Никуфоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (2): 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93).
5. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуца Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020; 15 (2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598 DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
6. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med Virol.*, 2020; 92 (4): 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
7. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. // *Asian Pac J. Allergy Immunol.*, 2020, 38 (1): 1–9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
8. Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian Mbano et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues // *Cell*, 42 Pages Posted: 17 Mar 2020.
9. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A., Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission // *PNAS first published May 13, 2020*, <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>).
10. Zhang Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China // *Pediatrics.*, bh 9pbp. 2020 Mar 16.
11. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395: 514–523.
12. Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y., Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J. Infect Dis.*, 2020 *Epub* 2020/02/19.
13. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat. Med.*, 2020, 26, 502–505, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>).
14. Li Diangeng, Jin Meiling, Bao Pengtao Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 // *JAMA Netw Open.*, 2020, May, 7; 3 (5): e208292. DOI:10.1001/jamanetworkopen. 2020. 8292.
15. Zeng H., Xu C., Junli Fan J. et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia // *JAMA*. 2020; 323 (18): 1848–1849. DOI:10.1001/jama.2020.4861.
16. Schwartz DA. et al. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: *Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes Arch Pathol Lab Med.*, 2020 Mar.
17. Xiaoxuan Zhao, Yuepeng Jiang, Yang Zhao, Hongyan Xi1, Chang Liu, Fan Qu4, Xiaoling Feng Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2020) 39: 1209–1220.
18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», версия 8 (от 03.09.2020).
19. Временное практическое руководство «COVID-19. Законы познания и алгоритмы управления. Опыт столичного здравоохранения». Москва, 2020.

20. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
21. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076.
23. Ankit B. Patel, Ashish Verma Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children // *JAMA*. Published online May 20, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.8946.
24. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Mar 23. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1111/apa.15270.
25. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children // *N. Engl. J. Med.*, 2020 Mar 18; [e-pub]. DOI:1056/NEJMc2005073.
26. Shekerdemian L.S. Nabihah M.R., Katie K., Wolfe K.K. et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units // *JAMA Pediatr*. Published online May 11, 2020. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
27. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y. et al. Are children less susceptible to COVID-19 // *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2020; Feb 25. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
28. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.// *Proc. Biol. Sci.*, 2015 Dec 22; 282 (1821): 20143085.
29. Bunyavanich S., et al. // Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. // *JAMA*, May 20, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.8707.
30. Gu H., Xie Z., Li T. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 19840.
31. Schouten L.R., van Kaam A.H. et al., Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study // *Annals of Intensive Care* volume 9, number: 55 (2019) Published: 14 May 2019.
32. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», версия 8.1 (от 01.10.2020 года).
33. Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features // *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39: 469–477.
34. Lamouroux A., Attie-Bitach T., Martinovic J., Lervez-Ville M., Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May 3. Pii: S0002-9378(20)30524-X. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.039 [Epub ahead of print].
35. Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes // *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020; 10.5858, arpa.2020-0901-SA. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA, [published online ahead of print, 2020 Mar 17].
36. Wu Y., Liu C., Dong L. et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding // *BJOG*. 2020 May 5. DOI: 10.1111/1471-0528.16276 [Epub ahead of print].
37. Yonghong Zhang, Ling Qin, Yan Zhao, Ping Zhang, Bin Xu, Kang Li, Lianchun Liang, Chi Zhang et al. Interferon-induced Transmembrane protein-3 Genetic Variant rs12252-C Is Associated With Disease Severity COVID-19 // *The Journal of Infectious Diseases*, Published: 29 April 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa224>.
38. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. // *JAMA*. 10.1001/jama.2020.1585.
39. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *Chem Rxiv, Preprint*. <https://DOI.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>.
40. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. // *J. Med. Virol.*, 2020; 10.1002/jmv.25722. DOI:10.1002/jmv.25722.
41. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Singh Malik Y.S., M Iqbal Yatoo M.I., Bonilla-Aldana K.D., Alfonso J Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A Comparative Overview // *Infz. Med.*, 2020. Ahead Of Print Jun 1; 28 (2): 174–184.

42. Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith1, Ching-Lin Hsieh, Olubukola Abio
Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation
// *Science* 13 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6483, pp. 1260–1263.
43. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 1620. DOI:10.1038/s41467-020-15562-9.
44. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar 6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
45. 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.
46. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 263–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
47. Annsea Park, Akiko Iwasaki. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. // *Cell Host & Microbe*, 2020; 27 (6): 870–878.
48. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the Digestive System. // *J. Gastroenterol Hepatol.*, 2020; 10.1111/jgh.15047. DOI:10.1111/jgh.15047.
49. Ziegler C., Allon S.J. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues // *CELL*, 42 Pages Posted: 17 Mar 2020.
50. Hui K.P.Y. et al. // Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures // *The Lancet Respiratory Medicine*, May 07, 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4.
51. Liqun He et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients // *BoiRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.11.088500.
52. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park M.D., Pia L., Risson E., Saffern M., Salomé B., Selvan-Spindler M.E., Tan M.P., van der Heide J., Gregory V., Alexandropoulos J.K., Bhardwaj K., Brown N., Greenbaum B.D., Gümmüş B., Homann Z.H., Horowitz D., Kamphorst A., Curotto de Lafaille A.O., Mehandru M.A., Merad S., Samstein M., The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science, *Immunity* (2020), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
53. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. // *Int. J. Oral. Sci.*, 2020; 12 (1): 8. DOI:10.1038/s41368-020-0074-x.
54. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. // *Front Med.*, 2020; 10.1007/s11684-020-0754-0. DOI:10.1007/s11684-020-0754-0.
55. Fabrizio Chiodo et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota // *BioRxiv*, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478.
56. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement *Stem Cell Rev. Rep.*, 2020 Apr 20. doi: 10.1007/s12015-020-09976-7. Online ahead of print.
57. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В. и др. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (4): 22–30.
58. David E. Gordon, Joseph Hiatt, Mehdi Bouhaddou, Veronica V. Rezeli, Svenja Ulferts et al // Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms // *Science* 15 Oct 2020; eabe9403 DOI: 10.1126/science.abe9403.
59. He-wei Jiang, Hai-nan Zhang, Qing-feng Meng, Jia Xie, Yang Li, Hong Chen, Yun-xiao Zheng, Xue-ning Wang, Huan Qi, Jing Zhang, Pei-Hui Wang, Ze-Guang Han and Sheng-ce Tao. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. // *Cellular & Molecular Immunology* 2020 doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8.
60. Waradon Sungnak, Ni Huang, Christophe Bécavin, Marijn Berg, Rachel Queen, Monika Litvinukova, Carlos Talavera-López, Henrike Maatz, Daniel Reichart, Fotios Sampaziotis, Kaylee B. Worlock, Masahiro Yoshida, Josephine L. Barnes SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes // *Nature Medicine*, VOL 26, May 2020, P. 681–687.
61. Renhong Yan, Yanyuan Zhang, Yanning Li, Lu Xia, Yingying Guo, Qiang Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science* 27 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6485, pp. 1444-1448.
62. Zang R. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // *Science Immunology*, 13 May 2020: Vol. 5, Issue 47, eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
63. Ярилин А.А. Иммунология. М., 2010. С. 218–226.

64. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference I. The interferon. Proc. R Soc. Lond B Biol. Sci. 1957; 147 (927): 258–267.
65. Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность // Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68 (1): 47–58.
66. Mohammed Alsharifi, Matthias Regner, Robert Blanden, Mario Lobigs, Eva Lee, Aulikki Koskinen and Arno Müllbacher. Exhaustion of Type I Interferon Response following an Acute Viral Infectio. // J. Immunol., 2006; 177 (5): 3235–3241.
67. Randall R.E., Goodbourns S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. J.Gen. Virol., 2008; 89: 1–47.
68. Guidotti L.G., Chisari F.V. Noncytolytic cjtrol of viral infection by the innate and adaptive immune respons. // Annu Rev. Immunol., 2001; 19: 65–91.
69. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense. Verh K Acad Geneesk Belg., 2009; 7 (1–2): 73–86.
70. Sen G.C., Sarkar S.N. The interferon-stimulated genes: targets of direct signaling by interferons, double-stranded RNA, and viruses. // Curr Top Microbiol. Immunol., 2007; 316: 233–250.
71. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с.
72. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Хаитов Р.М. Интерфероны третьего типа. Успехи современной биологии. 2010; 130 (2): 147–153.
73. Levy D.E., Mariè I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. // Curr. Opin. Virol., 2011; 1 (6):476–486.
74. Galiana Arnous D., Imler J. Toll-like receptors and innate antiviral immunity. Tissue Antigens., 2006; 67 (4): 267–276.
75. Robert B. Couch, Robert L. Atmar, Thomas R. Cate, John M. Quarles, Wendy A. Keitel, Nancy H. Arden et al. Contrasting Effects of Type I Interferon as a Mucosal Adjuvant for Influenza Vaccine in Mice and Humans. Vaccine., 2009; 27 (39): 344–348.
76. Xi Y., Day S.L., Jackson R.J., Ranasinghe C. Role of novel type I interferon epsilon in viral infection and mucosal immunity. // Mucos. Immunol., 2012; 23; 5 (6): 610–22.
77. Kolumam G.A., Thomas S., Thompson L.J., Sprent J., Murali-Krishna K. Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. // J. Exp. Med., 2005; 202: 637–650.
78. Srivastava S., Jacson C., Kim T., Choi J., Lim M. Characterization of Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy in Glioblastoma: From Preclinical Studies to Clinical Trials. Cancers 2019; 11 (4): 537.
79. Faurachou M., Borregaad N. Neptrophil granules and secretory vesicles in inflammation. // Microbes Infection, 2003; 5: 1317–1327.72.
80. Ank N., West H., Paludan S.R. IFN-I: novel antiviral cytokines. // J. Interferon. Cytokine Res. 2006; 26: 373–379.
81. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. J. Leukocyte Biol., 2004; 75: 163–189.
82. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. // Cell Microbiol. 2006, 8: 907–922.
83. Hermant P., Michiels T. Interferon- λ in the Context of Viral Infections: Production, Response and Therapeutic Implications. // J. Innate. Immun., 2014; 6 (5): 563–574.
84. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Hendersen K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E. et al. IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. // Nat. Immunol. 2003, 4 (1): 63–68.
85. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В., Осипова Е.А., Бевз А.Ю., Простяков И.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани. // РМЖ. 2015; 23 (2): 93–99.
86. Shen-Ying Zhang, Stéphanie Boisson-Dupuis, Ariane Chappier, Kun Yang, Jacinta Bustamante, Anne Puel et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense // Immunol Rev., 2008; 226: 29–40.
87. 87. Donnelly R.P., Kotenko S.V. Interferon-lambda: a new addition to an old family. // J. Interferon Cytokine Res., 2010; 30(8):555-64.
88. Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии // Лечащий врач. 2013; 9: 1–6.

89. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешиян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016; 61 (3): 12–21.
90. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus infections and immune responses. // *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–432.
91. Kato H., Oh S.W., Fujita T. RIG-I-Like Receptors and Type I Interferonopathies. // *J. Interferon Cytokine Res.*, 2017; 37 (5): 207–213.
92. Zevini A., Olganier D., Hiscotti J. Cross-Talk between the Cytoplasmic RIG-I and STING Sensing Pathways. // *Trends Immunol.* 2017; 38 (3): 194–205.
93. Лебедева Е.С., Багаев А.В., Чулкина М.М., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. Синергическое усиление транскрипции генов интерферонов I-го типа и цитокинов при активации макрофагов и дендритных клеток сочетанием двух агонистов Prr. // *Иммунология*. 2017; 38 (1): 64–71.
94. Siren J., Pirhonen J., Julkunen I., Matikainen S. IFN- α regulates TLR-dependent gene expression of IFN- α , IFN- β , IL-28, and IL-29. // *J. Immunol.*, 2005; 174: 1932–1937.
95. Щедляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Шмаров М.М., Народицкий Б.С. Толл-подобные рецепторы (tlr) и их значение в опухолевой прогрессии. // *Acta naturae.*, 2010; 2 (3)(6): 28–37.
96. Свенцицкий Е.Н., Помыткин И.А., Тяготин Ю.В., Егоров Т.С. Цитокины и воспаление, 2015; 14 (2): 88–91.
97. Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K. et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. // *Nature.*, 2006, May 4; 441 (7089): 101–5.
98. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. // *Cell.*, 2010; 140 (6): 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
99. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses (англ.). // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America journal*, 2010, Jan; 107 (4): 1512–7. DOI:10.1073/pnas.0912986107.
100. Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W., Chan C.P., Jin D.Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic coronaviruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 558–570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644.eCollection 2020.
101. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Dafler-Plenker J., Guerci P., Hrynch C., Knight J.S., o Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Yu., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.*, 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
102. Nathan C. Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots. *J. Exp. Med.*, 2020; Sep7; 217(9): e20201439. doi: 10.1084/jem.20201439.
103. Селиверстова М.С., Лебедева О.П., Тарасова Т.К. Вирус простого герпеса: некоторые стратегии уклонения от системы врожденного противовирусного иммунитета. // *Фундаментальные исследования*. 2013; 12 (3): 542–545.
104. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.*, 2006; 124 (4): 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.J.
105. Susan E. Collins. Innate Cellular Response to Virus Particle Entry Requires IRF3 but Not Virus Replication. // *Journal of Virology*, 2004; 78: 1706–1717.
106. Xing J. Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 down modulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-I and MDA-5. *Journal of Virology*, 2012; 186: 3528–3540.
107. Смирнов В.С., Толоян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440.
108. Zhao C., Zhao W. NLRP3 Inflammasome – a key player in antiviral responses. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, p. 211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
109. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B. Ivano A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 8, pp. 392. DOI: 10.3390/v10080392.
110. Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, no. 1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
111. Ang A., Pullar J.M., Currie M.J., Vissers M.C.M. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem. Soc. Trans.*, 2018, vol. 46, no. 5, pp. 1147–1159. DOI: 10.1042/BST20180169.

112. Bowie A.G., O'Neill L.A.J. Vitamin C inhibits NF- κ B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. // *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, pp. 7180–7188. DOI: 10.4049/jimmunol.165.12.7180.
113. Alberto Boretti, Bimal Krishna Banik Intravenous Vitamin C for Reduction of Cytokines Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Pharma Nutrition*, 2020, Apr. 21, DOI: 10.1016/j.phanu.2020.100190.
114. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C., Uhl S., Hoagland D., Møller R., Jordan T.X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., ten Oever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. // *Journal pre-proof CellPress* 2020.04.026. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
115. Casillo G.M., Mansour A.A., Raucci F., Saviano A., Mascolo N., Iqbal A.J., Maione F. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19 related respirator syndrome? // *Pharmacol. Res.* (2020) 104791. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104791>.
116. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? // *Life Sciences*. 2020; 256 (1): 117900. <https://doi.org/10.1016/j.yls.2020.117900>.
117. Betakova T., Kostrabova A., Lachova V. et al. Cytokines induced during influenza virus infection. // *Curr. Pharm. Des.*, 2017; 23 (18): 2616–22. DOI: 10.2174/1381612823666170316123736.
118. Singhal T.A. Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). // *Indian J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 4, pp. 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.
119. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., S. Perlman. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. // *Cell. Host. Microbe*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
120. Thomas C., Moraga I., Levin D., Krutzik P.O., Podoplelova Y., Trejo A. et al. Structural Linkage between Ligand Discrimination and Receptor Activation by Type I Interferons. // *Cell* (2011) 146: 621–32. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.048.
121. Saleh A.Z., Nguyen V.P., Krolewski J.J. Affinity of Stat2 for the subunits of the interferon alpha receptor. *Biochemistry* (2002) 41: 11261–8. DOI: 10.1021/bi025913f.
122. Blaszczyk K., Nowicka H., Kostyrko K., Antonczyk A., Wesoly J., Blyussen HAR. The unique role of STAT2 in constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses. // *Cytokine Growth Factor Rev.* (2016) 29: 71–81. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.010.
123. Urin V., Shemesh M., Schreiber G. CRISPR/Cas9-based Knockout Strategy Elucidates Components Essential for Type I Interferon Signaling in Human HeLa Cells. *J Mol Biol* (2019) 431: 3324–38. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.06.007.
124. Rani M.R., Croze E., Wei T., Shrock J., Josyula A., Kalvakolanu D.V. et al. STAT-phosphorylation-independent induction of interferon regulatory factor-9 by interferon-beta. *J. Interferon Cytokine Res.* (2010) 30: 163–70. DOI: 10.1089/jir.2009.0032.
125. Gideon Schreiber. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front. Immunol.*, 30 September 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>.
126. Schoggins J.W., Rice C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. // *Current opinion in virology*. 2011; 1 (6): 519–25.
127. Guidotti L.G., Chisari F.V. Noncytolytic control of viral infection by the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 65–91.
128. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 2009; 7 (1–2): 73–86.
129. Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций // *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (21): 29–34.
130. Cardone M., Ikeda K., Varano B., Gessani S., Conti L. HIV-1-induced impairment of dendritic cell cross talk with gamma delta T lymphocytes. *Journal of virology*, 2015; 89 (9): 4798–4808. DOI: 10.1128/JVI.03681-14.
131. Fairman P., Angel J. The effect of human immunodeficiency virus-1 on monocyte-derived dendritic cell maturation and function. // *Clinical and experimental immunology*. 2012; 170 (1): 101–113. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2012.04628.x.
132. Kumar K.G., Tang W., Ravindranath A.K., Clark W.A., Croze E., Fuchs S.Y. SCF (HOS) ubiquitin ligase mediates the ligand-induced down-regulation of the interferon-alpha receptor. // *EMBO J.* (2003) 22: 5480–90. DOI: 10.1093/emboj/cdg524.
133. Bhattacharya S., Katlinski K.V., Reichert M., Takano S., Brice A., Zhao B. et al. Triggering ubiquitination of IFNAR1 protects tissues from inflammatory injury. // *EMBO Mol. Med.* (2014) 6: 384–97. DOI: 10.1002/emmm.201303236.

134. Gui J., Gober M., Yang X., Katlinski K.V., Marshall C.M., Sharma M. et al. Therapeutic Elimination of the Type I Interferon Receptor for Treating Psoriatic Skin Inflammation, // *J. Invest. Dermatol.* (2016) 136: 1990–2002. DOI: 10.1016/j.jid.2016.06.608.
135. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. // *J. Biol. Chem.* (2017) 292: 7285–94. DOI: 10.1074/jbc.R116.774562.
136. Lavoie T.B., Kalie E., Crisafulli-Cabatu S., Abramovich R., Digoia G., Moolchan K. et al. Binding and activity of all human alpha interferon subtypes. // *Cytokine* (2011) 56: 282–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.019.
137. Marks Z.R.C., Campbell N., de Weerd N.A., Lim S.S., Gearing L.J., Bourke N.M. et al. Properties and functions of the novel type I interferon epsilon. // *Semin Immunol* (2019) 43: 101328. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101328.
138. Kalie E., Jaitin D.A., Podoplelova Y., Pehler J., Schreiber G. The stability of the ternary interferon-receptor complex rather than the affinity to the individual subunits dictates differential biological activities. *J Biol Chem* (2008) 283: 32925–36. DOI: 10.1074/jbc.M806019200/
139. Lavoie T.B., Kalie E., Crisafulli-Cabatu S., Abramovich R., Digoia G., Moolchan K. et al. Binding and activity of all human alpha interferon subtypes. *Cytokine* (2011) 56: 282–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.019.
140. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *J. Biol. Chem.* (2017) 292: 7285–94. DOI: 10.1074/jbc.R116.774562.
141. Levin D., Schneider W.M., Hoffmann H.H., Yarden G., Busetto A.G., Manor O. et al. Multifaceted activities of type I interferon are revealed by a receptor antagonist. *Sci. // Signal* (2014) 7: ra50. DOI: 10.1126/scisignal.2004998.
142. Makris S., Paulsen M., Johansson C. Type I interferons as regulators of lung inflammation, *Front Immunol.* (2017) 8: 259. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00259.
143. Jensen S., Thomsen A.R. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. // *J. Virol.*, (2012) 86: 2900–10. DOI: 10.1128/JVI.05738-11.
144. Schulz K., Mossman K. *Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling – A Summary of Recent Developments.* // *Front.Immunol.* 2016; 7: 498. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00498.
145. Faure E., Poissy J., Goffard A. et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? // *PLoS One.*, 2014; 9(2): e88716. DOI: 10.1371/journal.pone.0088716.
146. Fuchs S.Y. Ubiquitination-mediated regulation of interferon responses. *Growth Factors* (2012) 30: 141–8. DOI: 10.3109/08977194.2012.669382.
147. Xia C., Anderson P., Hahn B. Viral dedication to vigorous destruction of interferon receptors. *Virology* (2018) 522: 19–26. DOI: 10.1016/j.virol.2018.06.017.
148. Perlman S., Dandekar A.A. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. // *Nat. Rev. Immunol.* (2005) 5: 917–27. DOI: 10.1038/nri1732.
149. Frieman M., Yount B., Heise M., Kopecky-Bromberg S.A., Palese P., Baric R.S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. // *J. Virol* (2007) 81: 9812–24. DOI: 10.1128/JVI.01012-07.
150. Daczkowski C.M., Dzimianski J.V., Clasman J.R., Goodwin O., Mesecar A.D., Pegan S.D. Structural Insights into the Interaction of Coronavirus Papain-Like Proteases and Interferon-Stimulated Gene Product 15 from Different Species. // *J. Mol. Biol.* (2017) 429: 1661–83. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.04.011.
151. Yang Y., Ye F., Zhu N., Wang W., Deng Y., Zhao Z. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets. // *Sci. Rep.* (2015) 5: 17554. DOI: 10.1038/srep17554.
152. Yoshikawa T., Hill T.E., Yoshikawa N., Popov V.L., Galindo C.L., Garner H.R. et al. Dynamic innate immune responses of human bronchial epithelial cells to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *PLoS One* (2010) 5: e8729. DOI: 10.1371/journal.pone.0008729.
153. Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles // *mBio.* 2013, Aug 13; 4(4): e00524–13.
154. Dhiraj Acharya, Guan Qun Liu, Michaela U. Gack. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. // *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 397–398.
155. Sophie Trouillet-Assant, Alexandre Gaymard, Sylvie Pons, Jean-Christophe Richard et al. Type I IFN Immunoprofiling in COVID-19 Patients // *J. Allergy: Clin. Immunol.* 2020, Apr., 29; S0091-6749(20)30578-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.029.
156. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Bouscier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients, // *Science*, 2020; 369(6504): 718–724.

157. Dua D., Yadav M., Jetley P., Dua R. Covid-19: Immunological Lessons from Bats, Pangolins and Old Coronaviruses; And How We Can Apply Them in a Timely Way for a Better Outcome // Preprints, 2020, 202004007110.20944/preprints202004.0071.v1. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0071.v1>.
158. Yuen C.K., Lam J.Y., Wong W.M., Mak L.F., Wang X., Chu H. et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. // *Emerg. Microbes. Infect.* (2020) 9: 1418–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
159. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z. et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun* (2020) 11: 3810. DOI: 10.1038/s41467-020-17665-9.
160. Konno Y., Kimura I., Uriu K., Fukushi M., Irie T., Koyanagi Y. et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep* (2020) 32 (12): 108185. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108185.
161. Li J.Y., Liao C.H., Wang Q., Tan Y.J., Luo R., Qiu Y. et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus. Res.* (2020) 286: 198074. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198074.
162. Galinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. // *J. Pathol.*, 2015, vol. 235, no. 2, pp. 185–195. DOI: 10.1002/path.4454.
163. Shin D., Mukherjee R., Grewe D., Bojkova D., Baek K., Bhattacharya A. et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. // *Nature*. (2020). DOI: 10.1038/s41586-020-2601-5.
164. Yoriyuki Konno et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant // *BioRxiv*, May 12, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.11.088179.
165. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. // *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1):221–236. DOI:10.1080/22221751.2020.1719902.
166. Kumari G., Lokugamage I., Adam Hage I., Craig Schindewolf I., Ricardo Rajsbaum, Vineet D. Menachery SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment // *BioRxiv preprint*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
167. Xufang Deng, Aaron Volk, Yafang Chen, Kristina Kesely, Matthew Hackbart, Robert Mettelman, Amornrat O'Brien. Coronavirus Interferon Antagonists Differentially Modulate the Host Response during Replication in Macrophages // www.biorxiv.org/content/10.1101/782409v1.full.
168. Guidotti L.G., Chisari F.V. Nontyrotic control of viral infection by the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol*, 2001; 19: 65–91.
169. Conor Gruber Impaired Interferon Signature in Severe COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.*, // 2020, Apr. 30;1, DOI: 10.1038/s41577-020-0335-0 Lessler J., Reich N., Brookmeyer R. et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):291-300. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70069-6.
170. Lessler J., Reich N., Brookmeyer R. et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. // *Lancet Infect. Dis.*, 2009; 9 (5): 291–300. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70069-6.
171. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Moller R. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. // *Cell* (2020) 181: 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
172. Acharya D., Liu G., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. // *Nat. Rev. Immunol.* (2020) 20: 397–8. DOI: 10.1038/s41577-020-0346-x.
173. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). // *Front Immunol* (2020) 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
174. Wei L.L., Wang W.J., Chen D.X., Xu B. Dysregulation of the immune response affects the outcome of critical COVID-19 patients // *J Med Virol* (2020). DOI: 10.1002/jmv.26181.
175. Xiaobing Denga, Xiaoyu Yub, Jianfeng Peic Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment // Cornell University, Submitted on 2 Mar 2020, arXiv:2003.00751v1 [q-bio.MN] for this versio.
176. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. // *BioRxiv*: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
177. Abigail Vanderheiden et al. // Type I and Type III IFN Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures // *BioRxiv* 2020.05.19.105437. DOI: 10.1101/2020.05.19.105437.
178. Торихоева Л.Б., Глухарева Н.С., Заплатников А.Л. Принципы рациональной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей // *ПМЖ*, 2010. Том 18, № 20. С.1237–1241
179. Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J., Wohlford-Lenane C., Abrahante J.E., Mack M., Sompallae R., McCray P.B., Meyerholz D.K., Perlman S., 2019. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.* 129, 3625–3639. <https://doi.org/10.1172/JCI126363>.

180. Sun J., Zhuang Z., Zheng J., Li K., Wong R.L., Liu D. et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. // *Cell* (2020) 182: 734–43. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.010.
181. Emily S.L. et al. Inhibition of SARS Coronavirus Infection In Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs // *Emerg. Infect. Dis* 10 (4): 581–586, 2004.
182. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res.* 2016; 96: 219–43. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.006.
183. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.*, 2020 Jul; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360182; PMCID: PMC7188648.
184. Ulrike Felgenhauer, Andreas Schoen, Hans Henrik Gad, Rune Hartmann, Andreas R. Schaubmar, Klaus Failing, Christian Drosten, Friedemann Weber. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. // *J. Biol. Chem.* 2020, Oct 9; 295 (41): 13958–13964. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013788. Epub 2020 Jun 25.
185. Higgins P.G., Phillpotts R.J., Scott G.M., Wallace J., Bernhardt L.L., Tyrrell D.A. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers // *Antimicrob Agents Chemother* (1983) 24: 713–5. DOI: 10.1128/AAC.24.5.713.
186. Erwan Sallarda, François-Xavier Lescureb, Yazdan Yazdanpanahb, France Mentreb, Nathan Peiffer-Smadjab Type I interferons as a potential treatment against COVID-19 // *Antiviral Research* 178 (2020) 1047913.
187. Lindsey R. Baden, M.D., Eric J. Rubin, M.D., Ph.D. Covid-19 – The Search for Effective Therapy // *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1851–1852, DOI: 10.1056/NEJMe2005477.
188. Qiong Zhou1, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang., Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann4 and Eleanor N. Fish Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 // *Front. Immunol.*, 15 May 2020, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
189. Trouillet-Assant S., Viel S., Gaymard A., Pons S., Richard J.C., Perret M. et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. // *J. Allergy Clin. Immunol.* (2020) 146: 206–208. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.029.
190. Reuters China Testing HIV Drug as Treatment for New Coronavirus, *AbbVie Says*, // <https://www.nytimes.com/reuters/2020/01/26/world/asia/26reuters-china-health-abbvie-hiv.htm>.
191. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Drug Discov. Ther.* 14, 58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
192. Agrawal A. Mechanisms and implications of age-associated impaired innate interferon secretion by dendritic cells: a mini-review // *Gerontology* (2013) 59: 421–6. DOI: 10.1159/000350536.
193. Teran-Cabanillas E., Montalvo-Corral M., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y., Hernández J. Decreased interferon- α and interferon- β production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling // *Nutrition* (2013) 29: 207–12. DOI: 10.1016/j.nut.2012.04.019.
194. Higgins P.G., Phillpotts R.J., Scott G.M., Wallace J., Bernhardt L.L., Tyrrell D.A. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers // *Antimicrob Agents Chemother* (1983) 24: 713–5. DOI: 10.1128/AAC.24.5.713.
195. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P. et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* (2020). DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
196. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувадов А.Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // *Педиатрия*. 2020; 99 (1):100–106. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
197. Руженцова Т.А., Левецкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа // *Лечащий врач*. 2020; 3: 1–5.
198. Кещиян Е.С., Зенина О.М., Кушнарва М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях // *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 50: 50–54.
199. Малиновская В.В., Захарова И.Н., Исаева Е.И., Торихоева Л.Б., Курбанова Х.И., Корюнд Н.В. и др. Этиологическая структура острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (5): 99–104.
200. Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций // *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (21): 29–34.

201. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (4): 44–52.
202. Луус Л.В. Интерфероны в комплексной терапии вторичной иммунной недостаточности и респираторных инфекций у детей и взрослых. За и против // Российский аллергологический журнал. 2012; 4: 64–71.
203. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мецзяркова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона-α2b при респираторных инфекциях у беременных // Журн. микробиол. 2017; 2: 38–45.
204. Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кешьян Л.В., Фокина Т.В. и др. Противовоспалительный эффект препарата Виферон® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плацент // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 2: 28–33.
205. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В., Водоватова В.А., Будыкина Т.С., Милованов А.П., Кешьян Л.В. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (4): 66–73.
206. Малиновская В.В., Дмитриева Е.В., Паришина О.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Бочарова И.И., Гайдарова Л.А. Влияние Виферонотерапии беременных с урогенитальными инфекциями на состояние врожденного иммунитета у новорожденных // Практическая медицина. 2010; 1 (40): 29–33.
207. Заячникова Т.Е., Толокольников Е.В., Красильникова А.С., Семененко Т.А., Шувалов А.Н., Малтиновская В.В. Клинико-лабораторная эффективность человеческого рекомбинантного интерферона α2b в составе комплексной терапии врожденной пневмонии у недоношенных детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 9 (4): 58–66.
208. Куц А.А., Десярева М.В., Малиновская В.В., Солдатова И.Г., Климова Р.Р., Адиева А.А., Серова Е.В., Гетия Е.Г., Цибизов А.А., Галзиева З.С. Эффективность лечения рекомбинантным интерферонам α2b человека (ВИФЕРОН) недоношенных новорожденных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями // ВЕСТНИК ФЕРОНА. 2015; 1: 2–9.
209. Десярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Никопольская А.В., Брагина Е.М., Шербакова М.Ю., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Эффективность использования рекомбинантного интерферона α2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей // Педиатрия. 2019; 98 (4): 172–178.
210. Никитина И.В., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Инвиева Е.В., Ванько Л.В., Боченкова А.С., Лениужкина А.А., Понов О.В., Киртбая А.Р., Балашиха Е.Н., Зубков В.В. Особенности цитокинового профиля плазмы крови у недоношенных новорожденных на фоне применения препарата ВИФЕРОН в составе комплексной терапии врожденных пневмоний // Педиатрия им. Сперанского. 2020, 99 (3): 67–76.
211. Шамшиева О.В., Полеско И.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. 2014; 2: 43–47.
212. Володин Н.Н., Лобзин Ю.В., Иванов Д.О., Васильев В.В., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. В книге: Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. СПб., 2016: 355–370.
213. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н. и др. Применение Виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций у новорожденных // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; № 6, ноябрь. С28–32.
214. Yi Xu, Xufang Li, Bing Zhu, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // Nature Medicine. 2020; volume 26, pages 502–505.
215. Kun-Ling Shen, Yong-Hong Yang. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue // World Journal of Pediatrics-Received: 31 January 2020 / Accepted: 1 February 2020, <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>.
216. Cristina Calvoa, Milagros García López-Hortelanoa, Juan Carlos de Carlos Vicente, Jose Luis Vázquez Martínez, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group // SPANISH ASSOCIATION OF PAEDIATRICS. Anales de Pediatría (English version) Volume 92, Issue 4, April 2020, pages 241.e1-241.e11, <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.02.002>.
217. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., Chen Y.H., Hua C.Z., Li F.B., Lin R., Tang L.F., Wang T.L., Wang W., Wang Y.S., Xu W.Z., Yang Z.H., Ye S., Yuan T.M., Zhang C.M., Zhang Y.Y. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. // World J. Pediatr., 2020 Jun; 16(3): 240–246. DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026148.

218. *Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // The Lancet, Published: May 08, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4).*
219. *Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia // 2020-03-02, ChiCTR2000029387.*
220. *Zhi-Min Chen1, Jun-Fen Fu1, Qiang Shu, Ying-Hu Chen1 et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus // World Journal of Pediatrics, (2020) 16: 240–246. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.*
221. *Chih-Chia Lu, Mei-Yu Chen, Yuh-Lih Chang Potential Therapeutic Agents Against COVID-19: What We Know So Far // J. Chin. Med. Assoc. – 2020 Apr 1; 10.1097. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318. Online ahead of print).*
222. *Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция // Педиатрия. 2020; 11 (3): 109–119.*

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ВИФЕРОН®

Регистрационный номер: Р № 000017/01

Торговое название препарата: ВИФЕРОН

МНН или группировочное название: интерферон альфа-2b

Лекарственная форма: суппозитории ректальные

Состав

1 суппозиторий ВИФЕРОН® 150 000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 150 000 МЕ, вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 0,0054 г, натрия аскорбат 0,0108 г, альфа-токоферола ацетат 0,055 г, динатрия эдетата дигидрат 0,0001 г, полисорбат-80 0,0001 г, масло какао 0,1958 г, жир кондитерский или заменитель какао-масла до 1 г.

1 суппозиторий ВИФЕРОН® 500 000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 500 000 МЕ, вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 0,0081 г, натрия аскорбат 0,0162 г, альфа-токоферола ацетат 0,055 г, динатрия эдетата дигидрат 0,0001 г, полисорбат-80 0,0001 г, масло какао 0,1941 г, жир кондитерский или заменитель какао-масла до 1 г.

1 суппозиторий ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 1 000 000 МЕ, вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 0,0081 г, натрия аскорбат 0,0162 г, альфа-токоферола ацетат 0,055 г, динатрия эдетата дигидрат 0,0001 г, полисорбат-80 0,0001 г, какао-масло 0,1941 г, жир кондитерский или заменитель какао-масла до 1 г.

1 суппозиторий ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 3 000 000 МЕ, вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 0,0081 г, натрия аскорбат 0,0162 г, альфа-токоферола ацетат 0,055 г, динатрия эдетата дигидрат 0,0001 г, полисорбат-80 0,0001 г, какао-масло 0,1941 г, жир кондитерский или заменитель какао-масла до 1 г.

Описание

Суппозиторий пулевидной формы от бело-желтого до желтого цвета. Допускается неоднородность окраски в виде вкраплений или мраморности. На продольном срезе имеется воронкообразное углубление. Диаметр суппозитория не более 10 мм.

Фармакотерапевтическая группа Цитокин. Код АТХ: L03AB05.

Фармакологическое действие

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как уси-

ление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность.

В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами. Установлено, что при применении препарата ВИФЕРОН® отсутствуют побочные эффекты, возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона альфа-2b, не образуются антитела, нейтрализующие противовирусную активность интерферона альфа-2b. Применение препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии позволяет снизить терапевтические дозы антибактериальных и гормональных лекарственных средств, а также уменьшить токсические эффекты указанной терапии.

Какао-масло содержит фосфолипиды, которые позволяют не использовать в производстве синтетические токсичные эмульгаторы, а присутствие полиненасыщенных жирных кислот облегчает введение и растворение препарата.

Показания к применению:

- острые респираторные вирусные инфекции, включая грипп, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная) у детей и взрослых в составе комплексной терапии;
- инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных детей, в том числе недоношенных: менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз) в составе комплексной терапии;
- хронические вирусные гепатиты В, С, D у детей и взрослых в составе комплексной терапии, в том числе в сочетании с применением плазмафереза и гемосорбции при хронических вирусных гепатитах выраженной активности, осложненных циррозом печени;
- инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта (хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомоноз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз) у взрослых в составе комплексной терапии;
- первичная или рецидивирующая герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в том числе уrogenитальная форма у взрослых.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Препарат разрешен к применению с 14-й недели беременности. Не имеет ограничений к применению в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат применяют ректально. 1 суппозиторий содержит в качестве активного вещества интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в указанных дозировках (150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ). Острые респираторные вирусные инфекции, включая грипп, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная) у детей и взрослых в составе комплексной терапии.

Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных детей, в том числе недоношенных: менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, гер-

пес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз) в составе комплексной терапии.

Хронические вирусные гепатиты В, С, D у детей и взрослых в составе комплексной терапии, в том числе в сочетании с применением плазмафереза и гемосорбции при хронических вирусных гепатитах выраженной активности, осложненных циррозом печени.

Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта (хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомоноз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз) у взрослых, включая беременных, в составе комплексной терапии.

Первичная или рецидивирующая герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в том числе урогенитальная форма у взрослых, включая беременных.

Передозировка

Не установлено.

Побочное действие

В редких случаях возможно развитие аллергических реакций (кожные высыпания, зуд). Данные явления обратимы и исчезают через 72 ч после прекращения приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ВИФЕРОН, суппозитории ректальные, совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, применяемыми при лечении вышеуказанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты, глюкокортикостероиды).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности - не установлено.

Форма выпуска

Суппозитории ректальные 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ.

По 5 или 10 суппозитория в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВХ.

1 контурная ячейковая упаковка по 10 суппозитория или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 суппозитория с инструкцией по применению в пачке из картона.

Срок годности - 2 года.

Условия хранения - при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек - отпускается без рецепта врача.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гриппферон®

Регистрационный номер: Р № 000089/01-050111

Торговое название препарата: Гриппферон®

Международное непатентованное название или группировочное название: Интерферон альфа-2b

Лекарственная форма: капли назальные

Состав

1 мл препарата содержит: действующее вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный не менее 10 000 МЕ. Вспомогательные вещества: динатрия эдетата дигидрат 0,5 мг, натрия хлорид 4,1 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат 11,94 мг, калия дигидрофосфат 4,54 мг, повидон 8 тыс. 10 мг, макрогол 4000 100 мг, вода очищенная до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа Цитокин.

Код АТХ L03AB05.

Фармакологическое действие

Препарат обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.

Фармакокинетика

При интраназальном применении концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения (предел определения интерферона альфа-2b – 1–2 МЕ/мл) и не имеет клинической значимости.

Показания к применению

Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей и взрослых.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость препаратов интерферона и компонентов, входящих в состав препарата.

Тяжелые формы аллергических заболеваний.

Применение при беременности и лактации

Гриппферон® разрешен к применению в течение всего периода беременности в соответствии с возрастной дозой.

Способ применения и дозы

При первых признаках заболевания Гриппферон® применяют в течение 5 дней:

- в возрасте от 0 до 1 года по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ);
- в возрасте от 1 до 3 лет по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000–8000 МЕ);
- в возрасте от 3 до 14 лет по 2 капли в каждый носовой ход 4–5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000–10 000 МЕ);
- взрослым по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза 3000 МЕ, суточная доза 15 000–18 000 МЕ).

С целью профилактики ОРВИ и гриппа:

- при контакте с больным и/или при переохлаждении препарат закапывают в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют;
- при сезонном повышении заболеваемости препарат закапывают в возрастной дозе однократно утром с интервалом 24–48 часов.

После каждого закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение интраназальных сосудосуживающих препаратов совместно с Гриппфероном® не рекомендуется, так как это способствует дополнительному высушиванию слизистой оболочки носа.

Форма выпуска

Капли назальные 10 000 МЕ/мл. По 5 мл или 10 мл во флаконы пластиковые с дозатором-капельницей. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года. Вскрытый флакон хранить не более 30 дней.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Без рецепта.

