

Обзор интерферонов человека и потенциал их применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Гранатов Е.В.¹, Абашев А.Р.², Хабиров Ф.А.^{1,3}, Дыханов А.Я.⁴, Хайбуллин Т.И.^{1,3}

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; ²Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казань; ³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ⁴НП «Эгида», Калининград

¹Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ²Россия, 420111, Казань, ул. Островского, 11/6;

³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁴Россия, Калининград, ул. Маяковского, 16/2

Интерфероны (ИФН) были впервые обнаружены более 60 лет назад в классическом эксперименте Айзекса и Линденмана, показавшем, что ИФН I типа обладают противовирусной активностью. ИФН нашли широкое применение в лечении рассеянного склероза, вирусных гепатитов В и С, а также некоторых форм онкологических заболеваний. Предварительные клинические данные подтверждают эффективность ИФН I типа против потенциальных пандемических вирусов, таких как Эбола и SARS. Тем не менее в лечении подобных заболеваний нашли свое место более эффективные и специфические лекарственные средства. В связи с развитием пандемии COVID-19 (SARS-CoV-2) вновь обсуждается возможность использования ИФН I типа в качестве одного из основных патогенетических препаратов, а первоначальные клинические испытания продемонстрировали многообещающие результаты в отношении снижения тяжести и продолжительности COVID-19. Хотя SARS-CoV-2 ингибирует продукцию ИФН-β и препятствует полноценному врожденному иммунному ответу на этот вирус, он чувствителен к противовирусной активности вводимого извне ИФН I типа. В обзоре приведены современные данные о классификации и механизмах действия ИФН. Обсуждаются возможные варианты оптимального использования ИФН в борьбе с COVID-19.

Ключевые слова: интерфероны человека; COVID-19; противовирусная активность; лечение.

Контакты: Евгений Валерьевич Гранатов; rkbvl@i-set.ru

Для ссылки: Гранатов ЕВ, Абашев АР, Хабиров ФА и др. Обзор интерферонов человека и потенциал их применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-38-44

Review of human interferons and the potential of their use in the complex therapy of a new coronavirus infection COVID-19

Granatov E.V.¹, Abashev A.R.², Khabirov F.A.^{1,3}, Dykhanov A.Ya.⁴, Khaibullin T.I.^{1,3}

¹Republican Clinical Neurological Center, Kazan; ²Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

³Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴“Egida”, Kaliningrad

¹13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; ²11/6, Ostrovskiy St., Kazan 420111, Russia; ³36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia;

⁴16/2, Mayakovskiy St., Kaliningrad, Russia

Interferons (IFNs) were first discovered over 60 years ago in a classic experiment by Isaacs and Lindenman showing that type I IFNs have antiviral activity. IFNs are widely used in the treatment of multiple sclerosis, viral hepatitis B and C, and some forms of cancer. Preliminary clinical data support the efficacy of type I IFN against potential pandemic viruses such as Ebola and SARS. Nevertheless, more effective and specific drugs have found their place in the treatment of such diseases. As the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic is evolving, type I IFN is being re-discussed as one of the main pathogenic drugs, and initial clinical trials have shown promising results in reducing the severity and duration of COVID-19. Although SARS-CoV-2 inhibits the production of IFN-β and prevents a full innate immune response to this virus, it is sensitive to the antiviral activity of externally administered type I IFN. The review presents current data on the classification and mechanisms of action of IFN. Possible options for the optimal use of IFN in the fight against COVID-19 are discussed.

Keywords: human interferons; COVID-19; antiviral activity; treatment.

Contact: Evgeniy Valerievich Granatov; rkbvl@i-set.ru

For reference: Granatov EV, Abashev AR, Khabirov FA, et al. Review of human interferons and the potential of their use in the complex therapy of a new coronavirus infection COVID-19. Nevrologiya, neiropsihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(Suppl 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-38-44

Интерфероны (ИФН; англ. IFN) – группа сигнальных белков, синтезируемых клетками в ответ на триггерные патогены (вирусные или бактериальные инфекции). В типичном сценарии инфицированная вирусом клетка выделяет ИФН, заставляя соседние клетки повышать свою противовирусную защиту [1].

ИФН принадлежат к большому классу белков, известных как цитокины – молекулы, используемые для межклеточного взаимодействия, участвующие в запуске защитных механизмов иммунной системы. ИФН получили свое название из-за их способности «мешать» (англ. interfere) репликации вирусов, защищая клетки от вирусных инфекций [2].

Классификация и функции ИФН человека

В зависимости от типа клеточного мембранного рецептора, посредством которого ИФН передают сигнал, ИФН человека подразделяются на три основных типа.

ИФН I типа. Все ИФН I типа связываются со специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как рецептор IFN- α/β (IFNAR), который состоит из цепей IFNAR1 и IFNAR2 [3]. К ИФН типа I относят ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ϵ , ИФН- κ и ИФН- ω [4]. Как правило, ИФН типа I вырабатываются фибробластами и моноцитами в ответ на вирусную инфекцию. После высвобождения ИФН I типа связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях, что приводит к экспрессии белков, которые не позволяют вирусу производить и реплицировать свою РНК и ДНК [5].

ИФН II типа (ИФН- γ), также известный как иммунный ИФН, активируется интерлейкином 12 (ИЛ12) [2]. ИФН II типа синтезируется цитотоксическими Т-клетками и Т-хелперами 1-го типа (Th1), блокирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2) и подавляет иммунный ответ Th2, смещая иммунный ответ в сторону Th1 [6]. ИФН II типа связывается с рецептором ИФН- γ (IFNGR), который состоит из цепей IFNGR1 и IFNGR2 [2].

ИФН III типа (ИФН- λ) передают сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из IL10R2 (также называемого CRF2-4) и IFNLR1 (также называемого CRF2-12) [7]. Новые данные демонстрируют важность ИФН типа III при некоторых типах вирусных или грибковых инфекций [8–10].

Как правило, ИФН I и II типа участвуют в регулировании и активации иммунного ответа. Экспрессия ИФН I и III типа может быть индуцирована практически во всех типах клеток при распознавании вирусных компонентов, особенно нуклеиновых кислот, цитоплазматическими и эндосомными рецепторами, тогда как ИФН II типа индуцируется цитокинами, такими как ИЛ12, и его экспрессия ограничена иммунными клетками, такими как Т-клетки и естественные киллерные (НК) клетки [2].

Синтез ИФН происходит в основном в ответ на вирусные и бактериальные инфекции. Связывание специфических вирусных и бактериальных антигенов [гликопротеины, вирусная РНК, бактериальный эндотоксин (липополисахариды), бактериальные жгутики, мотивы CpG] с рецепторами распознавания паттернов [мембранные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), цитоплазматические рецепторы RIG-I или MDA5] могут запускать продукцию ИФН. TLR3 важен для индукции ИФН в ответ на присутствие вирусов с двухцепочечной

РНК. После связывания двухцепочечной РНК этот рецептор активирует факторы транскрипции IRF3 и ядерный фактор κ B (NF- κ B), которые важны для инициации синтеза многих воспалительных белков [11]. Синтез ИФН клетками (особенно ИФН- γ в лимфоидных клетках) также индуцируется митогенами. Другие цитокины, такие как ИЛ1, ИЛ2, ИЛ12, фактор некроза опухоли и колониестимулирующий фактор, также могут увеличивать выработку ИФН [12].

COVID-19 и терапевтический потенциал ИФН

Новая коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, в настоящее время представляет огромную проблему во всем мире. Вирус впервые зарегистрирован в Китае в декабре 2019 г. и быстро распространился во многих странах. COVID-19 способен становиться причиной поражения множества органов. Особенно опасно потенциальное свойство коронавируса COVID-19 вызывать воспалительный цитокиновый шторм, который необходимо своевременно предупредить либо купировать с применением таргетных препаратов.

Для сдерживания пандемии необходимы разработка и апробирование новых противовирусных препаратов. Некоторые кандидаты уже исследуются, в том числе ИФН I типа [13, 14]. Действительно, в контексте возникающих вирусных инфекций, до разработки более специфичных методов лечения, ИФН I типа часто рассматривают как препарат первого ряда (обычно в комбинации с другими лекарствами) [15–17].

Известно, что ИФН I типа играет важную роль в противовирусном иммунитете. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам ИФН I типа используется при лечении множества заболеваний: например, подкожные инъекции ИФН- β более 20 лет используются для лечения пациентов с рассеянным склерозом. Роль ИФН- β в лечении рассеянного склероза все еще обсуждается, и, вероятно, его действие частично является результатом подавления экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II в антигенпрезентирующих клетках, индукции секреции ИЛ10 и ингибирования миграции Т-клеток [18].

MERS-CoV и SARS-CoV – коронавирусы, тесно связанные с SARS-CoV-2 и обладающие сходными свойствами, несмотря на различия их эпидемиологии, патологии и некоторых из их белков [19]. Действие ИФН I типа на MERS-CoV и SARS-CoV было изучено в многочисленных экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [20]; также изучалось их применение в комбинации с лопинавиром/ритонавиром или без них [16, 17, 21–26].

ИФН- α и - β были систематически относительно эффективны *in vitro* и на определенных моделях животных [21], но в целом не смогли значительно улучшить течение болезни у людей [20]. Например, комбинация ИФН- β с лопинавиром/ритонавиром при инфекции MERS-CoV улучшила легочную функцию, но незначительно уменьшила репликацию вируса или тяжесть патологии легких [22], тогда как комбинация ИФН- α 2a с рибавирином снижала смертность, не уменьшая ее в долгосрочной перспективе [17]. Точно так же комбинация ИФН- α 2b с рибавирином продемонстрировала отличные результаты на макаках-резусах [27], но не дала результатов при исследованиях на людях [28].

Отсутствие значительного эффекта от лечения ИФН I типа в многочисленных исследованиях можно объяснить механизмами ингибирования пути передачи сигналов ИФН, используемых MERS-CoV и SARS-CoV, ограниченным числом пациентов или животных, использованных в исследованиях, или трудностью определения того, было ли улучшение болезни вызвано ИФН I типа или лекарствами, используемыми в сочетании с ним. Кроме того, результаты часто существенно различаются из-за несоответствий экспериментальных или клинических условий в разных исследованиях [20]: например, исследование SARS-CoV выявило положительный эффект лечения ИФН I типа [16], в то время как другое исследование с большей когортой не обнаружило сколько-нибудь значительного эффекта [29].

Также было высказано предположение, что ИФН эффективен у пациентов только при отсутствии сопутствующих заболеваний [30, 31]. Разнообразие подтипов ИФН может быть еще одним объяснением несоответствий между исследованиями. Неоднократно было показано, что ИФН-β является более сильным ингибитором коронавирусов, чем ИФН-α [20, 26]: в зависимости от исследований ИФН-β1b или ИФН-β1a были наиболее мощными подтипами ИФН I типа в ингибировании SARS-CoV [32–35]. Следовательно, ИФН-β1 является наиболее подходящим для лечения коронавирусных инфекций.

Этот факт может быть связан с защитной активностью ИФН-β1 в легких: он активирует кластер дифференцировки 73 (CD73) в легочных эндотелиальных клетках, что приводит к секреции противовоспалительного аденозина и поддержанию функции эндотелиального барьера. Данный процесс объясняет, почему клинические данные указывают на уменьшение вазогенного отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) при лечении ИФН-β1a [36]. Однако этого эффекта недостаточно для снижения смертности от ОРДС [37]. На основании исследований *in vivo* на мышах было выдвинуто предположение, что время введения ИФН I типа играет решающую роль: положительные эффекты наблюдались, если ИФН I типа вводился вскоре после заражения, но он не подавлял репликацию вируса и имел побочные эффекты при более позднем введении [37].

Результаты, полученные в исследованиях с применением ИФН I типа против SARS-CoV и MERS-CoV, представляют большую ценность при выборе потенциальных методов лечения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. SARS-CoV и MERS-CoV способны нарушать путь передачи сигналов ИФН (см. рисунок). Например, белок Orf6 SARS-CoV нарушает транспорт кариоферина [40, 41] и, следовательно, ингибирует импорт в ядро транскрипционных факторов, таких как STAT1, что приводит к интерфероновому ответу. Точно так же белок Orf3b SARS-CoV ингибирует фосфорилирование IRF3 [41] – белка, участвующего в активации экспрессии ИФН. Однако белки Orf6 и Orf3b SARS-CoV-2 усечены и, возможно, утратили свои антиинтерфероновые свойства [42].

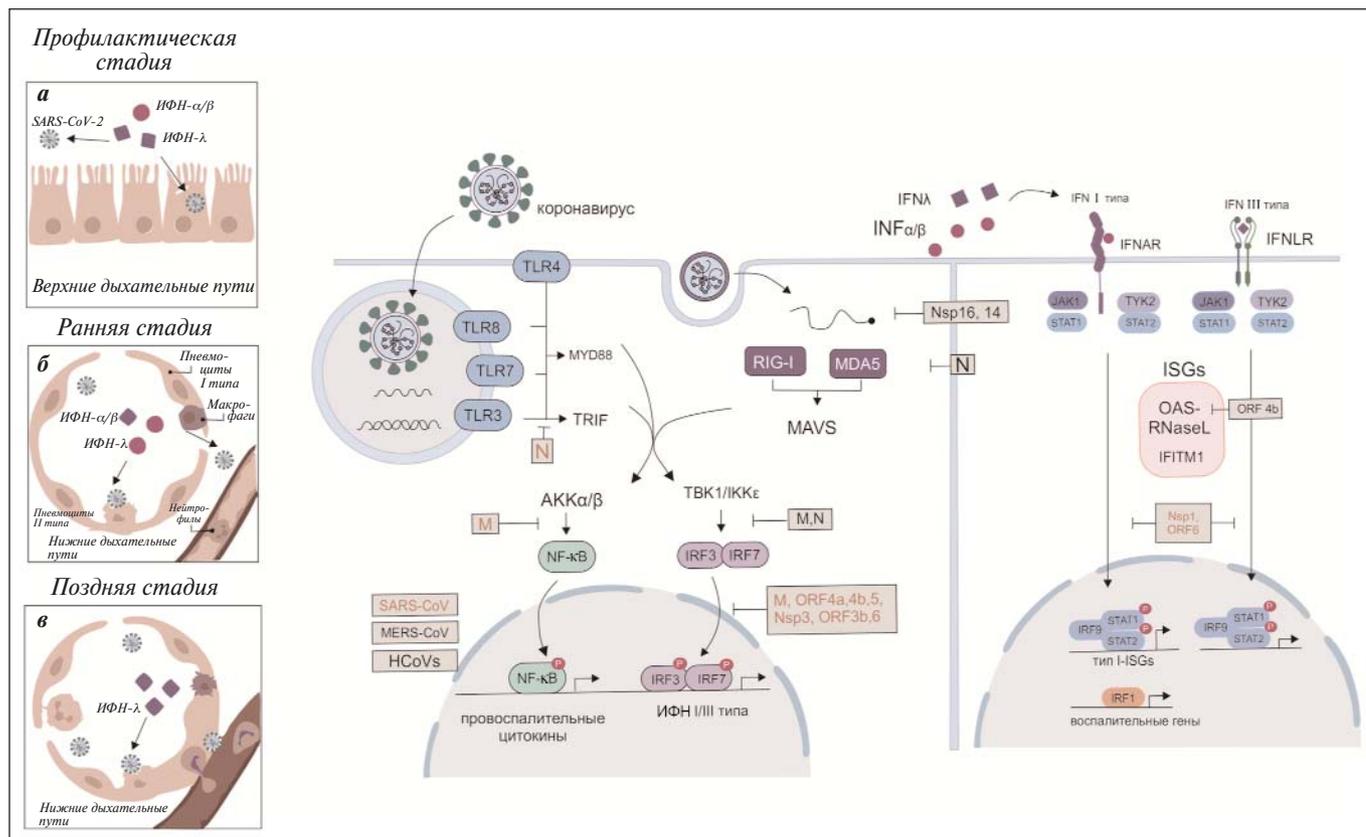
Данный факт мог бы объяснить, почему SARS-CoV-2 проявляет *in vitro* значительную чувствительность к ИФН-β [42]: хотя репликация SARS-CoV-2 не полностью подавляется ИФН, титры вирусов снижаются на несколько порядков. SARS-CoV2 значительно более чувствителен к ИФН I типа, чем SARS-CoV; это позволяет предположить, что ле-

чение ИФН I типа должно быть по крайней мере настолько же эффективным для первого, как для второго. В поддержку этой гипотезы было показано, что спреи с ИФН-α2b могут снизить уровень заражения SARS-CoV-2 [43]. Данное исследование показывает, что ИФН I типа можно использовать в качестве средства профилактики SARS-CoV-2; это подтверждается эффективностью предварительной обработки ИФН против вируса *in vitro* [42], в то время как репликация MERS-CoV [22] и SARS-CoV [44, 45], как сообщается, нечувствительна к профилактике ИФН I типа.

Из данных, представленных выше, следует, что ИФН I типа может быть безопасным и эффективным средством против SARS-CoV-2. Знания, полученные в ходе исследований MERS-CoV или SARS-CoV, будут иметь решающее значение с этой точки зрения: например, они указывают на то, что ИФН-β должен быть наиболее подходящим подтипом ИФН и что ИФН I типа следует вводить как можно раньше для оптимизации противовирусной терапии и чтобы избежать побочных эффектов [38]. Кроме того, патологический процесс при COVID-19, в основном состоящий из поражений легких, имеет сходные характеристики с интерферонопатиями: это может указывать на то, что SARS-CoV-2 вызывает чрезмерный противовирусный ответ, опосредованный ИФН I типа, приводящий к повреждению тканей (см. рисунок). Лечение ИФН I типа должно быть ограничено ранними фазами инфекции; эта гипотеза подтверждается и ранними клиническими данными, показывающими, что воспалительные биомаркеры связаны с повышенной смертностью [46, 47]. На поздних этапах возможно даже использование антиинтерфероновых препаратов для смягчения патологических проявлений [48].

В китайском руководстве по лечению COVID-19 рекомендуется вводить пациентам 5 млн ЕД ИФН-α путем ингаляции дважды в сутки в сочетании с рибавирином [34]. Недавно были зарегистрированы клинические испытания для оценки комбинации лопинавира/ритонавира и ИФН-α2b (ChiCTR2000029387) или комбинации лопинавира/ритонавира с рибавирином и ИФН-β1b, вводимых подкожно (NCT04276688) для лечения COVID-19. Введение путем ингаляции паров (данная форма препарата применяется в Китае) дает преимущество, направленное на дыхательные пути; однако, насколько известно, фармакодинамика и фармакокинетика этого способа введения никогда не оценивались. Напротив, внутривенный и подкожный способы введения хорошо описаны, уже доказали свою безопасность в нескольких клинических испытаниях и имеют сходные фармакодинамику и фармакокинетику [49]. Комбинация ИФН I типа с лопинавиром/ритонавиром, рибавирином или ремдесивиром может улучшить его эффективность, поскольку в исследованиях *in vitro* наблюдается эффективность таких комбинаций в отношении других коронавирусов [22]. Также может быть актуальна оценка эффективности ИФН III типа для лечения COVID-19 из-за защитного действия этого типа ИФН на дыхательные пути [42].

В настоящее время в исследовании DisCoVeRy (NCT04315948), которое является первым клиническим испытанием консорциума клинических испытаний солидарности Всемирной организации здравоохранения, применение ИФН-β1a в форме для подкожного введения в комбинации с лопинавиром/ритонавиром сравнивается с моноте-



Врожденное распознавание, передача сигналов ИФН и уклонение коронавирусов от иммунного ответа. При зондировании коронавирусов различными рецепторами распознавания патогенов TLR (TLR3, TLR4, TLR7, TLR8; синий цвет) и RLR (RIG-I, MDA5; фиолетовый цвет) NF-κB и регуляторный фактор ИФН3 и ИФН7 (IRF3, IRF7) стимулируют выработку провоспалительных цитокинов и ИФН I и III типа соответственно. ИФН секретируются аутокринным и паракринным образом, чтобы индуцировать экспрессию генов, стимулированных интерфероном (ISG), через сигнальный путь JAK-STAT. Многие вирусные белки, кодируемые коронавирусами (красный цвет – SARS-CoV, зеленый – MERS-CoV, черный – множественные коронавирусы человека), противодействуют различным этапам этого противовирусного ответа [38].

Терапевтическое использование ИФН I и III типа во время прогрессирования COVID-19: а) профилактическое интраназальное введение или ингаляция рекомбинантных ИФН, особенно ИФН III типа (ИФН-λ), может ограничивать репликацию вируса в верхних дыхательных путях, уменьшая проникновение вируса в легкие и его передачу; б) когда начальный контроль не удастся и вирус достигает легких (ранняя стадия), пациенту могут быть полезны дополнительные ИФН, включая более сильные ИФН I типа (ИФН-α, ИФН-β). Учитывая, что естественный ответ на ИФН может отсутствовать на этой стадии, экзогенные ИФН могут помочь контролировать инфекцию и предотвратить распространение вируса; в) на поздней стадии заболевания ИФН следует использовать с осторожностью, чтобы не усугубить воспаление и повреждение тканей. ИФН-λ может продолжать активировать локальную противовирусную защиту, не вызывая системного ответа [38]¹

Innate recognition, IFN signaling, and immune response evasion of coronaviruses. When probing coronaviruses with various pathogen recognition receptors, TLR (TLR3, TLR4, TLR7, TLR8; blue light) and RLR (RIG-I, MDA5; purple light) NF-κB and regulatory factor IFN3 and IFN7 (IRF3, IRF7) stimulate the production of pro-inflammatory cytokines and IFN type I and III, respectively. IFNs are secreted in an autocrine and paracrine manner to induce the expression of interferon-stimulated genes (ISGs) via the JAK-STAT signaling pathway. Many viral proteins encoded by coronaviruses (red for SARS-CoV, green for MERS-CoV, black for multiple human coronaviruses) oppose various stages of this antiviral response [38].

Therapeutic use of type I and type III IFNs during the progression of COVID-19: a) prophylactic intranasal administration or inhalation of recombinant IFNs, especially type III IFNs (IFN-λ), may limit viral replication in the upper respiratory tract, reducing viral entry into the lungs and its transfer; b) when initial control fails and the virus reaches the lungs (early stage, the patient may benefit from additional IFNs, including stronger type I IFNs (IFN-α, IFN-β). Given that a natural response to IFN may not be present at this stage, exogenous IFN may help control infection and prevent spread of the virus; c) in advanced disease, IFN should be used with caution to avoid exacerbating inflammation and tissue damage. IFN-λ can continue to activate local antiviral defense without inducing a systemic response [38]

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: npr.ima-press.net

рапией лопинавиром/ритонавиром, гидроксихлорохином и ремдесивиром.

Таким образом, ИФН-β1 может демонстрировать высокую эффективность и безопасность в случае его применения против COVID-19 на ранних стадиях заболевания. Подобные методы лечения имели смешанную эффективность против вирусов MERS-CoV и SARS-CoV, но исследования *in vitro* показывают, что SARS-CoV-2, во всей видимости, более чувствителен к ИФН I типа, чем другие формы коронавируса. Отсутствие в настоящее время животной модели COVID-19 не должно препятствовать клинической оценке лечения ИФН I типа, поскольку его безопасность уже оценивалась в многочисленных независимых клинических испытаниях. Ожидаемая в ближайшем будущем публикация данных о лечении COVID-19 на основе ИФН, проведенном в Китае в начале 2020 г., должна дать более точную информацию о значимости этой терапии.

Заключение

Прежде чем клинически применять опосредованный ИФН врожденный иммунный ответ в качестве противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо найти ответы на несколько исследовательских вопросов, которые имеют значение для разработки и реализации терапии.

Первый вопрос: как сделать текущую терапию ИФН I типа более эффективной и лишенной побочных эффектов? Необходимо определить естественный ход передачи сигналов ИФН I типа во время инфекции SARS-CoV-2. Если мы сможем понять различие кинетики секреции ИФН I типа у пациентов с легкими симптомами и тяжелыми формами COVID-19 по сравнению с кинетикой репликации вируса, мы сможем определить окно терапевтических возможностей.

Основываясь на большом объеме доступных публикаций, можно утверждать, что раннее введение ИФН I типа (до вирусного пика) или профилактическое лечение позволяет обеспечить максимальную защиту (без заметной патологии). Можно предложить несколько мер, которые помогут проверить эффективность данного терапевтического подхода, а также повысить универсальность терапии ИФН I типа.

Во-первых, зарегистрированные профилактические эффекты ИФН должны быть подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями. Раннюю терапию ИФН следует протестировать на медицинских работниках и других лицах, подверженных риску заражения SARS-CoV-2.

Во-вторых, для того, чтобы вводить ИФН на ранней стадии инфекции, необходимо разработать надежные меры общественного здравоохранения, включая тестирование и отслеживание контактов, чтобы быстро идентифицировать тех, кто подвергся воздействию, до появления симптомов. Кроме того, исследование клеточных мишеней, которые могут ограничивать или обращать вспять воспаление, связанное с ИФН I типа, будет иметь ценность для потенциального терапевтического применения препарата. Возможные механизмы включают ингибирование воспалительных генов, ассоциированных с ИФН I типа, и стимулирование отрицательной обратной связи ответа ИФН.

Наконец, определение у зараженного пациента предрасположенностей, которые приводят к задержке или снижению индукции ИФН I типа, может дать нам представление о группах пациентов, у которых может быть особенно эффективно лечение ИФН I типа или которым следует воздерживаться от такой терапии. Помимо возраста инфицированного пациента, на эффективность терапии ИФН могут влиять генетические полиморфизмы. Например, однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рядом с геном *IL28B* (кодирующим ИФН-λ3) связан с усиленным ответом на лечение гепатита С пегилированным ИФН-α [50].

Второй вопрос: как мы можем расширить эффективные лечебные стратегии, усилив естественный противовирусный ответ? Одна из возможностей — использование синтетических агонистов PRR для увеличения индукции интерферонового ответа. Примечательно, что препарат хилтонол (мощный иммуномодулятор, представляет собой синтетическую двухцепочечную полирибоинозиновую полирибозидиловую кислоту, стабилизированную поли-L-лизинном и карбоксиметилцеллюлозой), который может активировать RLR и TLR3, обеспечивает защиту в двух разных мышинных моделях инфекции SARS-CoV [51].

В этом обзоре мы обсудили еще одну многообещающую цель — использование ИФН III типа в качестве профилактической, так и терапевтической меры при COVID-19. Выявление пространственно-временных различных ролей ответа ИФН I и III типа в отношении инфекции SARS-CoV-2 научит нас, когда лучше использовать один или, синергетически, два ответа. Интерфероновый ответ — сложная стратегия защиты пациента, которая при точном понимании ее биологии может быть преобразована в безопасные и эффективные противовирусные методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Andrea M, Ravera R, Gioia D, et al. The interferon system: an overview. *Eur J Paed Neurol*. 2002;6 Suppl A:A41-6; discussion A55-8. doi: 10.1053/ejpn.2002.0573
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001 Jun 2; 357(9270):1777-89. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7
- De Weerd NA, Samarajiva SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. *J Biol Chem*. 2007 Jul 13; 282(28):20053-7. doi: 10.1074/jbc.R700006200. Epub 2007 May 14.
- Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005;23: 275-306. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633
- Levy DE, Marie JJ, Durbin JE. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Curr Opin Virol*. 2011 Dec; 1(6):476-86. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001
- Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*. 2003 Aug;8(3):223-46.
- Kalliolias GD, Ivashkin LB. Overview of the biology of type I interferons. *Arthritis Res Ther*. 2010;12 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/ar2881. Epub 2010 Apr 14.
- Vilcek J. Novel interferons. *Nat Immunol*. 2003 Jan;4(1):8-9. doi: 10.1038/ni0103-8
- Hermant P, Michiels T. Interferon-λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun*. 2014;6(5):563-74. doi: 10.1159/000360084. Epub 2014 Apr 17.

10. Espinosa V, Dutta O, McElrath C, et al. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal. *Sci Immunol*. 2017 Oct 6;2(16):eaan5357. doi: 10.1126/sciimmunol.aan5357
11. Whitehead KA, Dahlman JE, Langer RS, Anderson DG. Silencing or stimulation? siRNA delivery and the immune system. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2011;2:77-96. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114133
12. Haller O, Kochs G, Weber F. Interferon, Mx, and viral countermeasures. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007 Oct-Dec;18(5-6):425-33. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.06.001. Epub 2007 Aug 1.
13. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20. Print 2020 Apr 21.
14. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y, et al. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038190.2020.03.18.20038190
15. Gao LL, Yu S, Chen Q, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons α -2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*. 2010 Jun 17;28(28):4445-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062. Epub 2010 Apr 13.
16. Loufy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003 Dec 24;290(24):3222-8. doi: 10.1001/jama.290.24.3222
17. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1090-5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X. Epub 2014 Sep 29. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan 15;21(2):13.
18. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, et al. Interferon β for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Nov 1;8(11):a032003. doi: 10.1101/cshperspect.a032003
19. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. Epub 2020 Feb 17.
20. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
21. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1904-13. doi: 10.1093/infdis/jiv392. Epub 2015 Jul 21.
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
23. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004 Sep;31(1):69-75. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.003
24. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, et al. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jan 28;326(4):905-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.128
25. Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004 Nov 10;329(1):11-7. doi: 10.1016/j.virol.2004.08.011
26. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther*. 2004 Dec;9(6):1003-11.
27. Falzarano D, De Wit E, Martellaro C, et al. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013;3:1686. doi: 10.1038/srep01686
28. Arabi YM, Shalhoub S, Al-Omari A, et al. Effect of ribavirin and interferon on the outcome of critically ill patients with MERS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A6067.
29. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol*. 2003 Aug;52(Pt 8):715-20. doi: 10.1099/jmm.0.05320-0
30. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar;20:42-6. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003. Epub 2014 Jan 6.
31. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129-32. doi: 10.1093/jac/dkv085. Epub 2015 Apr 21.
32. Hensley LE, Fritz EA, Jahrling PB, et al. Interferon- β 1a and SARS coronavirus replication. *Emerg Infect Dis*. 2004 Feb;10(2):317-9. doi: 10.3201/eid1002.030482
33. Chan JFW, Chan KH, Kao RYT, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):606-16. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.029. Epub 2013 Oct 3.
34. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/dtt.2020.01012
35. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of middle east respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol*. 2014 Mar;95(Pt 3):571-7. doi: 10.1099/vir.0.061911-0. Epub 2013 Dec 9.
36. Bellingan G, Maksimov M, Howell DC, et al. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):98-107. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70259-5. Epub 2013 Dec 23.
37. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, et al; INTEREST Study Group. Effect of Intravenous Interferon β -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):725-33. doi: 10.1001/jama.2019.22525
38. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019 Jul 29;129(9):3625-39. doi: 10.1172/JCI126363
39. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):870-8. doi:10.1016/j.chom.2020.05.008
40. Frieman M, Yount B, Heise M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/golgi membrane. *J Virol*. 2007 Sep;81(18):9812-24. doi: 10.1128/JVI.01012-07. Epub 2007 Jun 27.
41. Kopecky-Bromberg SA, Martinez-Sobrido L, Frieman M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol*. 2007 Jan;81(2):548-57. doi: 10.1128/JVI.01782-06. Epub 2006 Nov 15.
42. Lokugamage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020;26:24-8. doi: 10.1101/2020.03.07.982264
43. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6. Epub 2020 Feb 5.
44. Menachery VD, Yount BL Jr, Josset L, et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-o-methyltransferase activity. *J Virol*. 2014 Apr;88(8):4251-64. doi: 10.1128/JVI.03571-13. Epub 2014 Jan 29.
45. Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008 Apr;19(2):121-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001. Epub 2008 Mar 5.
46. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung*

Transplant. 2020 May;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20.

47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.

48. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current sta-

tus of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046. Epub 2020 Apr 22.

49. Mager DE, Jusko WJ. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon- β 1a in humans. *Pharm Res.* 2002 Oct;19(10):1537-43. doi: 10.1023/a:1020468902694

50. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009

Sep 17;461(7262):399-401. doi: 10.1038/nature08309. Epub 2009 Aug 16.

51. Kumaki Y, Salazar AM, Wandersee MK, Barnard DL. Prophylactic and therapeutic intranasal administration with an immunomodulator, Hiltonol® (Poly IC:LC), in a lethal SARS-CoV-infected BALB/c mouse model. *Antiviral Res.* 2017 Mar;139:1-12. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.12.007

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2022/24.05.2022/29.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гранатов Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0589-3288>

Абашев А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>

Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

Дыханов А.Я. <https://orcid.org/0000-0001-8605-8817>

Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>