

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Костинов М.П.<sup>1,2</sup>, Тюкавкина С.Ю.<sup>3</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>3</sup>, Миронов А.Ю.<sup>4,5</sup>, Каушанская Л.В.<sup>3</sup>, Муслимова З.А.<sup>6</sup>

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>4</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125212, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ГБУ ЦРБ Урус-Мартановского района им. М. М. Ахтаханова, 366500, Урус-Мартан, Чеченская Республика, Россия

*Несмотря на окончание пандемии, COVID-19 по-прежнему остается признанной серьезной проблемой здравоохранения. Рассмотрены принципы клинической лабораторной диагностики COVID-19, позволяющие интерпретировать наличие различных форм и стадий болезни с целью назначения адекватного лечения, обеспечивающие возможность контроля эпидемического распространения COVID-19. Представлены особенности иммунопатогенеза COVID-19, приводящего к дисбалансу уровней различных цитокинов, в частности, подавлению вирусом SARS-CoV-2 продукции интерферонов на ранних этапах болезни, роль которых чрезвычайно важна в противовирусной защите. Показана возможность иммунокоррекции пациентов с COVID-19 и иммунореабилитации постковидного синдрома с помощью современных препаратов с высокой клинико-иммунологической эффективностью и безопасностью, восполняющих дефицит эндогенных интерферонов, таких как рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме назальных капель или спрея.*

**Ключевые слова:** клиническая лабораторная диагностика COVID-19; иммунопатогенез COVID-19; интерфероны

**Для цитирования:** Костинов М.П., Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю., Каушанская Л.В., Муслимова З.А.

Клиническая лабораторная диагностика, иммунопатогенез, иммунокоррекция при COVID-19 (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (9): 456-467.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-456-467>

**Для корреспонденции:** Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед наук, проф., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии № 2; e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.06.2024

Принята к печати 05.07.2024

Опубликовано 00.09.2024

*Kostinov M.P.<sup>1,2</sup>, Tyukavkina S.Y.<sup>3</sup>, Kharseeva G.G.<sup>3</sup>, Mironov A.Yu.<sup>4,5</sup>, Kaushanskaya L.V.<sup>3</sup>, Muslimova Z.A.<sup>6</sup>*

### CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS, IMMUNOPATHOGENESIS, IMMUNOCORRECTION IN COVID-19 (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup>I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, 344022, Russia;

<sup>4</sup>G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 125212, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Federal research and clinical center of specialized medical care and medical technologies FMBA of Russia, 125212, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>GBU CRH of the Urus-Martanovsky district named after M.M. Akhtakhanov, 366,500, Urus-Martan, Chechen Republic, Russia

*Despite the end of the pandemic, COVID-19 remains a recognized serious health problem. The review presents the features of the immunopathogenesis of a new coronavirus infection, which leads to an imbalance in the levels of various cytokines, in particular, the suppression of interferon production by the SARS-CoV-2 virus in the early stages of the disease, the role of which is extremely*

important in antiviral protection. The possibility of using immunocorrection of patients with COVID-19 and immunorehabilitation of postcovid syndrome with the help of modern drugs that compensate for the deficiency of endogenous interferons has been shown. The results of large-scale studies have been demonstrated, confirming the high clinical and immunological efficacy and safety of recombinant interferon alpha-2b in the form of nasal drops or spray. The principles of etiotropic laboratory diagnostics of COVID-19 are considered, which make it possible to interpret the presence of various forms and stages of the disease in order to prescribe adequate treatment, as well as providing the possibility of controlling the epidemic spread of COVID-19.

**Key words:** laboratory diagnostics of COVID-19; COVID-19 immunopathogenesis; interferons

**For citation:** Kostinov M.P., Tyukavkina S.Y., Kharseeva G.G., Mironov A.Yu., Kaushanskaya L.V., Muslimova Z.A. Clinical laboratory diagnostics, immunopathogenesis, immunocorrection in COVID-19 (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (9): 456-467 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-456-467>

**For correspondence:** Kharseeva Galina G., Dr. Sci. (medical); Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2 of Federal State Budget Educational Establishment of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: galinagh@bk.ru

**Information about authors:**

Kostinov M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>;

Kharseeva G. G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;

Tyukavkina S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>;

Mironov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Kaushanskaya L.V., <https://orcid.org/0000-0001-8574-6394>;

Muslimova Z.A., <https://orcid.org/0009-0000-9954-366X>.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interest.

Received 25.06.2024

Accepted 05.07.2024

Published 00.09.2024

Устойчивая тенденция к снижению смертности от COVID-19, снижение числа госпитализаций в стационары и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), высокий уровень популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 позволили ВОЗ в мае 2023 г. объявить об окончании пандемии COVID-19, длившейся более 3 лет. Для перехода к её долгосрочному управлению составлен стратегический план на период 2023-2033 гг для обеспечения готовности и реагирования в изменяющейся эпидемической ситуации. COVID-19, по-прежнему, остается **признанной** серьезной проблемой здравоохранения, поскольку циркуляция вируса продолжается (8,4% населения Земли инфицировано им), обстановка по заболеваемости COVID-19 в ряде стран остается напряжённой, каждый десятый случай протекает тяжело и требует госпитализации, представляя особую опасность для групп риска - пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями; усугубились проблемы лонгковида. Сохраняется возможность эволюции SARS-CoV-2 с появлением новых антигенных вариантов, способных «прорвать» популяционный иммунитет, *сформировавшийся в результате контакта с предыдущими антигенными вариантами SARS-CoV-2 [1,2].*

Чрезвычайная изменчивость SARS-CoV-2, отличающая его от других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), обусловлена изменениями аминокислотной последовательности спайкового белка (SP) вируса, который после связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) определяет проникновение вируса в клетки-мишени организма человека. Результатом этого процесса явилось появление множества геновариантов SARS-CoV-2, преобладавших в определённые эпидемические периоды, отличавшихся контагиозностью, патогенным потенциалом, способностью к отклонению

от иммунного ответа и последовательно сменявших друг друга. Они определили возможность как повторного заражения SARS-CoV-2 после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной иным антигенным вариантом, так и развитие заболевания у привитых [3].

Вариантами вируса, вызвавшими беспокойство и требующими особого внимания (variants of concern), по критериям ВОЗ, стали (в порядке их появления) Альфа («британский»), Гамма («бразильский»), Дельта («индийский») и в настоящее время - Омикрон, имеющий более 50 мутаций. До сентября 2020 г., когда население было наиболее восприимчиво к SARS-CoV-2 (серопревалентность не превышала 10,0%), господствовал вариант Альфа с высоким патогенным потенциалом, находивший благоприятные условия в организме человека. Увеличение числа больных, интраназальных форм инфекции, масштабная вакцинопрофилактика обусловили в 2021 г. увеличение серопревалентности к варианту Альфа до 56% и как следствие - появление штамма Дельта. Сочетанная циркуляция вариантов Альфа и Дельта в дальнейшем сменилась доминированием Дельта, характеризовавшегося наиболее выраженными патогенным потенциалом, трансмиссивностью, самым высоким уровнем смертности (в 3,8 раза выше, чем средний за весь период наблюдения), господствовавшим на протяжении 6 мес. Дальнейшее увеличение доли невосприимчивых лиц до 60% более к августу 2021 г. не позволило штамму Дельта комфортно существовать в организме человека и обеспечило селективный целенаправленный отбор в сторону формирования геноварианта, обладающего более высокой трансмиссивностью и свойствами отклонения от иммунного ответа - Омикрона, вытеснившего другие варианты гораздо быстрее, чем Дельта (5 и 12 нед. соответственно) [4,5].

Сохранение возбудителя как биологического вида

невозможно без генетической эволюции и адаптации к своим хозяевам, прежде всего к повышению уровня популяционного иммунитета, препятствующего распространению вируса и возможности вызвать болезнь при инфицировании.

**Клиническая лабораторная диагностика COVID-19.** ОРВИ - самая распространённая группа инфекционных заболеваний, поражающая все возрастные группы. Схожесть симптоматики COVID-19 с клиническими проявлениями ОРВИ вирусной (грипп, парагрипп, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синтициальный вирус, коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус) и бактериальной природы (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothyla pneumoniae* и др.), особенно при одновременной циркуляции различных видов, требует своевременную и качественную верификацию патогена, прежде всего, с целью своевременного назначения этиотропной терапии [6,7]. Лабораторные тесты позволяют установить не только этиологию возникшей инфекции, но и выявить случаи бессимптомного носительства SARS-CoV-2, при котором вирусная нагрузка не отличается от манифестированных форм. Это обеспечивает возможность контроля эпидемического распространения COVID-19 и разработки стратегии проведения противоэпидемических мероприятий. Хорошо зарекомендовавшие себя молекулярно-генетические и иммуноферментные мето-

ды клинической лабораторной диагностики явились важным инструментом в достижении успехов в ликвидации пандемии COVID-19 [8,9].

Методы этиологической диагностики COVID-19 разделяются на: 1) прямые методы, направленные на выявление присутствия возбудителя в исследуемых образцах; 2) косвенные, позволяющие регистрировать уровень и класс специфических антител, синтезирующихся в динамике болезни (серодиагностика), которые рассматриваются как вспомогательный метод (рис. 1).

**Прямые методы этиологической диагностики.** В настоящее время всем лицам с признаками ОРВИ рекомендуется проводить лабораторное исследование мазков из носо- и ротоглотки, образцов слюны с применением прямых методов этиологической диагностики. Исследования выполняют во всех лабораториях РФ (клинико-диагностических, микробиологических, молекулярно-генетических (ПЦР-лабораторий)), имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека III-IV патогенности. Мазки со слизистой оболочки носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки собирают в одну пробирку для большей концентрации вируса. У пациентов заболеваниями нижних дыхательных путей дополнительно может быть отобрана мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, трахеальный аспират и др. [10].



Рис. 1. Методы этиологической диагностики COVID-19.

Прямые методы направлены на обнаружение:

1. РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) без накопления возбудителя: полимеразной цепной реакции (ПЦР) или изотермальной амплификации (LAMP);

2. антигенов коронавируса иммунохимическими методами (иммуноферментного анализа (ИФА), иммунохемилюминесценции (ИХЛ), иммунохроматографии (ИХ)).

Молекулярно-генетические методы, обладая наиболее высокой специфичностью и чувствительностью, являются более предпочтительными и позволяют увеличить процент идентификации возбудителя в 2,5 раза. Срок выполнения исследования на детекцию РНК SARS-CoV-2 МАНК составляет не более 24 часов с момента поступления биологического материала до выдачи результата. Положительный или сомнительный

результат передается лечащему врачу и в ближайший территориальный орган Роспотребнадзора. Этот же материал может быть направлен для повторного подтверждающего тестирования в референс-лаборатории, где он оценивается не более 48 часов с момента доставки.

ИХ-тесты могут применяться для экспресс-диагностики COVID-19 в ситуациях, когда проведение молекулярно-генетического тестирования МАНК невозможно, в том числе в удалённых и малонаселённых регионах. Для определения антигенов затрачивается 10-30 мин, что даёт возможность ещё на амбулаторном этапе выявить и изолировать пациентов, предупредить смешивание потоков ОРВИ различной этиологии в момент госпитализации (в том числе из группы риска тяжёлого течения ОРВИ). Эффективность ИХ зависит от стадии инфекционного процесса (его применение оправдано в первые дни болезни), иммунного статуса пациента, характеристик применяемых диагностических наборов. Положительные результаты тестов на антиген SARS-CoV-2 могут ожидать в тот же период развития заболевания, что и выявление РНК вируса: за 2 дня до и на протяжении 5-7 дней после появления симптомов.

Диагностическая чувствительность и специфичность ИХ-тестов ниже, чем у тестов на основе МАНК, они имеют более низкую прогностическую ценность. Положительный результат ИХ-тестов может рассматриваться как подтверждение диагноза COVID-19, отрицательный результат не позволяет исключить COVID-19.

#### **Непрямые методы этиологической диагностики.**

Поскольку для диагностики текущей инфекции выявление антител к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение, его используют при невозможности исследования мазков МАНК, в том числе при госпитализации в стационар по поводу соматической патологии. Для установления факта перенесенной ранее инфекции или иммунного ответа на вакцинацию от COVID-19, отбора потенциальных доноров иммунной плазмы серологические исследования являются приоритетными.

Выявление антител к SARS-CoV-2 проводится с помощью ИФА, ИХЛ, ИХ. ИФА и ИХЛ позволяют получать качественные, полуколичественные (коэффициент позитивности) и количественные результаты и установить уровень суммарных антител, содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG к SARS-CoV-2, в том числе, к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S. ИХ-тесты являются качественными, позволяют определить наличие специфических IgM, IgG, суммарные антитела, являются быстрыми («у постели больного», время получения результата – 10-30 мин) [10, 11].

С целью диагностики COVID-19 и уточнения фазы инфекционного процесса необходимо использовать наборы реагентов для количественного определения антител, результаты исследований представлять с использованием условных единиц измерения ВАУ/мл<sup>1</sup>, принятых ВОЗ в качестве международного стандарта<sup>2</sup>. Рекомендовано проведение раздельного тестирования на антитела класса IgM/IgA и IgG, мониторинг появления антител в динамике (детекция сероконверсии) -

повторное тестирование в неясных случаях через 5-7 суток. IgA к SARS-CoV-2 начинают формироваться и доступны для детекции примерно со 2-го дня от начала заболевания, достигают пика через 2 недели и сохраняются длительное время, IgM - на 7-е сутки, достигают пика через неделю и могут сохраняться в течение 2-х месяцев и более. С 3-й недели или ранее определяются антитела класса IgG. Особенностью гуморального иммунного ответа является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование [12].

Результаты серодиагностики интерпретируются следующим образом:

- серонегативная фаза - антитела могут не выявляться в первичном образце, но выявляются во взятых через несколько дней образцах;

- активная фаза - при определении диагностически значимого уровня IgA и/или IgM в одном образце или значимого нарастания уровня IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом в 2-4 недели;

- фаза реконвалесценции - концентрация IgA и IgM, как правило, существенно снижается (падение титра в 2-4 раза) во время выздоровления при сохраняющихся IgG через 2 недели после курса лечения и позднее;

- перенесенная инфекция - персистенция IgG без роста его уровня в парных сыворотках и отсутствие IgA и IgM.

Определение IgG к SARS-CoV-2 через 4 недели после вакцинации позволяет подтвердить наличие поствакцинального иммунитета. Длительность периода детектируемого наличия антител не установлена, но рассматривается как период не менее 3 месяцев.

Наибольшую достоверность о форме инфекции и её стадии позволяет получить сочетанное использование прямых и непрямых методов клинической лабораторной диагностики (табл. 1) [10].

**Иммунотопогенез COVID-19.** Патогены, в том числе вирусы, попавшие в организм хозяина, распознаются клетками и гуморальными факторами врождённого иммунитета с помощью рецепторов, специализированных на узнавании PAMP (pathogen-associated molecular patterns) - патогенассоциированных молекулярных паттернов, которые не являются индивидуальными и однотипны для разных групп микроорганизмов. Основной группой паттернраспознающих рецепторов в организме человека являются Толл-подобные рецепторы (TLR), располагающиеся в наибольшей концентрации на иммунокомпетентных клетках миелоидного ряда и эпителиальных клетках, присутствующие в секреторной форме (компоненты системы комплемента, С-реактивный белок и др.). В результате распознавания PAMP в очаге, куда проник возбудитель, происходит активация местных дендритных клеток (ДК), макрофагов (Мф), мастоцитов, системы комплемента, цитокинов, заканчивающаяся формированием базовой реакции инфекционного воспаления. Она направлена на привлечение в очаг из кровотока лейкоцитов и элиминацию опознанных чужеродных объектов из организма, является «первой линией обороны». На эти процессы затрачивается в среднем 2-3 часа, длительность защитного действия составляет 96 часов - время, в течение которого происходит инициация адаптивного иммунитета - «второй линии» защиты [13].

<sup>1</sup> ВАУ/мл - binding antibody units - единицы связывающих антител.

<sup>2</sup> First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human) NIBSC code: 20/136.

Интерпретация результатов исследований МАНК и иммунохимическими методами

Результаты исследования SARS-CoV-2				Интерпретация
РНК	Антиген	IgM/IgA	IgG	
-	-	-	-	Отсутствие текущей и ранее перенесенной инфекции COVID-19
+	+	-	-	Острая фаза инфекции. Серонегативный период. Результат может предшествовать появлению симптомов COVID-19
+	+	+	-	Острая фаза инфекции. Начало развития иммунного ответа
+	+	+	+	Острая фаза инфекции, выраженный иммунный ответ на инфекцию COVID-19
-	-	+	+	Поздняя фаза заболевания или выздоровление, выраженный иммунный ответ
-	-	-	+	Наличие инфекции COVID-19 в прошлом или период выздоровления. Сформирован иммунитет к SARS-CoV-2

После внедрения в организм человека основной мишенью для SARS-CoV-2 становится АПФ2, экспрессируемый на мембранах эпителиальных клеток (альвеолоцитов, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов, эпителиоцитов глаза, почек мочевого пузыря, нервной ткани и др.), гладкомышечных клеток большинства органов. Наличие трансмембранной сериновой протеазы на мембране клеток обеспечивает связывание SP SARS-CoV-2 с АПФ2 и его проникновение в клетку. За вход в клетку отвечает уникальная фуриновая вставка, находящаяся на участке S<sub>1</sub>/S<sub>2</sub>-субъединиц, составляющих спайковый протеин. Одновременно спайковый протеин, являющийся РАРР, опознается и связывается с мембранными TLR-4/TLR-2 эпителиоцитов, ДК, Мф. После ферментативной деградации вируса в протеосомах эпителиоцитов или лизосомах ДК и Мф, поглотивших вирус, одноцепочечная РНК вируса взаимодействует с цитозольными TLR<sub>7</sub>, TLR<sub>8</sub>, TLR<sub>9</sub> эндосомально-лизосомального компартмента. Обнаружение вируса запускает сигнальный каскад: в передаче сигнала от TLR к ядерному фактору каппа В (NF-κB) последовательно участвуют белок MyD<sub>88</sub> и внутриклеточные киназы, что обеспечивает активацию транскрипционных факторов, экспрессию генов иммунного ответа, секрецию разнообразных цитокинов [14,15].

Цитокины - универсальная система низкомолекулярных белков организма, регулирующих межклеточные взаимодействия при воспалении и адаптивном иммунном ответе, гемопоэзе, лишённых специфичности в отношении антигенов. По структурно-функциональным свойствам цитокины подразделены на семейства интерферонов (IFN), интерлейкинов (IL), фактора некроза опухолей (TNF), хемокинов, факторов роста гемопоэтических клеток и др. В условиях физиологического «покоя» организма спектр и количество цитокинов в сыворотке крови скудные и недостаточны для проявления их биологических эффектов. При активации иммунокомпетентных клеток различными агентами их уровень резко возрастает в очаге, одновременно происходит усиление экспрессии рецепторов к цитокинам на клетках-мишенях. Цитокины функционируют по типу цитокиновой сети, включая локальность и близкое действие, избыточность (перекрывание и дублирование спектров действия разных цитокинов), плейотропность (возможность действия на различные мишени), способность

вызывать различные эффекты и взаимодействие, проявляющееся как в усилении, так и ослаблении выработки и активности других цитокинов [16,17].

Интерфероны открыты и описаны как факторы, опосредующие интерференцию вирусов - индуцируемую вирусами резистентность клеток хозяина к ним.

Функционирование системы интерферонов складывается из строго следующих друг за другом этапов: индукция-продукция-действие-эффекты. Индукция - быстрый (30-40 минут) этап взаимодействия внешних сигналов с клеткой, во время которого происходит дерепрессия генов IFN, транскрипция их информационных РНК с последующей трансляцией. Продукция - синтез клетками IFN и их секреция в окружающую среду; действие подразумевает контакт IFN с клетками, экспрессирующими соответствующие рецепторы, заканчивающееся развитием биологических эффектов, например, блокада репродукции вирусов [18].

Выделяют три самостоятельных семейства IFN.

IFN семейства I типа (IFN-α, β, δ, κ, τ, ω) продуцируются преимущественно плазмоцитоидными предшественниками ДК, моноцитами/Мф, в меньшей степени - эпителиальными клетками, фибробластами, при вирусной инфекции - всеми инфицированными ядродержащими клетками. Основными разновидностями являются IFN-α (18 субтипов) и IFN-β (2 субтипа); основной индуктор их синтеза - вирусы. Процесс синтеза начинается через 30-40 минут после попадания вирусов на слизистую оболочку, достигает максимума в течение 2 часов, эффект их воздействия сохраняется 1-2 дня. Они оказывают прямое противовирусное действие, усиливают защиту от внутриклеточных патогенов путём повышения фагоцитарной и микробицидной активности Мф, стимуляции выработки провоспалительных цитокинов и усиления дифференцировки Т-клеток по Th<sub>1</sub>-пути; обладают антипролиферативным действием (табл. 2) [19].

IFN II типа (IFN-γ) образуется в основном лимфоидными клетками (натуральными киллерами (NK), Th<sub>1</sub>), обладает мощной иммуномодулирующей и слабовыраженной противовирусной активностями. Занимает одну из ключевых позиций в регуляции адаптивного иммунитета, действует на стыке врождённых и адаптивных механизмов защиты [20].

Таблица 2

Типы интерферонов

Семейство	Кодирующие гены	Рецепторы к IFN	Основные эффекты
IFN I типа	На хромосомах 2, 5, 9	CD <sub>118</sub> (IFNAR1 и IFNAR2) - почти на всех ядерных клетках	<i>Противовирусный:</i> деградации вирусной РНК, подавление репликации вирусов, запуск апоптоза инфицированных клеток, резистентность здоровых клеток к инфицированию вирусом; активация Мф, синтез провоспалительных цитокинов; дифференцировка по Th <sub>1</sub> -пути;
IFN II типа	На хромосоме 12	CD <sub>119</sub> (на клетках миелоидного ряда, Лф)	<i>Антипролиферативный иммуномодулирующий:</i> активация Нф, NK, CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов (CTL); усиление экспрессии молекул МНС I и II классов на антигенпредставляющих клетках, стимуляция процессинга и презентации антигена, фагоцитарной и микробицидной активности Мф в отношении внутриклеточных паразитов
IFN III типа	На хромосоме 19	Комплекс IL10RB и IFNLR1 в эпителии барьерных тканей	<i>Аналогичны IFN I типа</i> , но выражены меньше, развиваются медленнее, ограничены действием на эпителиальные ткани (ЖКТ, ДП, УГТ, глаза, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и в печени), на Нф, Дк, В-Лф

IFN III типа (IFN-λ-1,2,3 - соответственно IL-29, IL-28A и IL-28B; IFN-λ4), вырабатываются теми же группами клеток, что и IFN I типа, имеют сходные с ним противовирусные эффекты, которые реализуются в основном в барьерных тканях, поскольку специфические для них рецепторы располагаются на клетках эпителиального происхождения (желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), респираторного, урогенитального трактов (УГТ), глаза), на уровне гематоэнцефалического и плацентарного барьеров, клеток печени, в то время как IFN I типа являют системное действие. Другие важные отличия от IFN I состоят в локализации генов, кодирующих эти типы интерферонов, и степени чувствительности к ним различных вирусов, так вирусы гриппа, SARS-CoV-2, метапневмовирусы более чувствительны к IFN I, а ротавирусы, адено- и герпесвирусы - к IFN-λ [21, 22].

Будучи плейотропными цитокинами, IFN, кроме противовирусного эффекта на уровне отдельно взятой клетки, обеспечивают иммунный ответ на вирусную инфекцию на уровне всего организма, усиливая работу многих факторов врождённого и адаптивного иммунитета. Результатом этих процессов являются:

- синтез эндогенных ИФН-α и ИФН-β Мф и ДК в ответ на вирусные РАРП;
- активация цитотоксических клеток - во-первых, NK, которые при распознавании стрессорных молекул, появляющихся на мембранах инфицированных вирусами клеток, обуславливают их антигеннеспецифический лизис; во-вторых, вирусспецифических CTL, обеспечивающих антигенспецифический лизис клеток-мишеней;
- усиление экспрессии молекул МНС I класса на инфицированных клетках;
- стимуляция созревания ДК и экспрессии ими молекул МНС-I и II, ко-стимулирующих молекул (CD<sub>80</sub>, CD<sub>86</sub>, CD<sub>40</sub>) и как следствие - повышение эффективности представления вирусных антигенов соответственно CD<sub>8</sub><sup>+</sup> и CD<sub>4</sub><sup>+</sup> лимфоцитам с формированием цитотоксического и антителозависимого иммунного ответа [23, 24].

Отличительной особенностью воздействия SARS-CoV-2 является возникающий дисбаланс уровней различных групп цитокинов. Отсроченная и субоптимальная активация сигнального пути IFN I и III типов ведёт

к недостаточности этих важнейших компонентов противовирусной защиты на фоне длительной активации NF-κB и соответственно гиперпродукции провоспалительных цитокинов: IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, IP-10, TNF, хемокинов и др. Непропорциональная, избыточная продукция цитокинов, прежде всего IL-6 и TNF, и низкие уровни IFN-α, IFN-γ, IL-2 (ростового фактора лимфоцитов) ведут к раннему началу воспаления и «цитокиновому шторму», характеризующемуся привлечением в очаг из кровотока сегментоядерных лейкоцитов, моноцитов, активацией и пролиферацией лёгочных ДК и Мф. Рекрутированные нейтрофилы (Нф) при дегрануляции выделяют во внеклеточное пространство широкий спектр ферментов, вызывающих деструкцию тканей, воспалительную клеточную инфильтрацию. Возникает неадекватное локальное воспаление с тяжёлым повреждением тканей, недостаточной ограничительной функцией воспаления, чрезмерным образованием и массивным выходом в системный кровоток медиаторов этого процесса - цитокинов, компонентов системы комплемента, фактора активации тромбоцитов, гистамина, свободных кислородных радикалов, компонентов калликреин-кининовой системы и многих других. Опосредованная цитокиновым штормом реакция может привести к развитию пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и летальному исходу [25, 26].

У лиц старше 60 лет отмечается физиологическое снижение выработки IFN ДК, и, напротив, повышение продукции провоспалительных цитокинов, что ещё больше извращает иммунный ответ и усугубляет течение заболевания [27]. Со сниженной реакцией системы интерферонов при COVID-19 связывают более тяжёлое течение заболевания и у пациентов с избыточным весом. Дефицит IFN I является отличительной особенностью тяжёлого течения COVID-19 с прямой корреляцией между уровнями сывороточного интерферона и степенью тяжести болезни. У пациентов с крайне тяжёлым течением интерфероны в крови могут вообще не определяться [28].

Опаздывающий на фоне поляризованной секреции цитокинов адаптивный иммунный ответ связан с неполноценностью его T-лимфоцитзависимого звена.

Наблюдается стойкое снижение количества и угнетение функций  $CD_4^+$  и  $CD_8^+$  субпопуляций лимфоцитов, уменьшение чувствительности оставшихся лимфоцитов к активации Т-клеточного рецептора, подавление экспрессии молекул МНС (продуктов генов главного комплекса гистосовместимости) на антигенпредставляющих клетках и, соответственно, нарушение презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам. Это способствует формированию глубокой иммуносупрессии и неконтролируемой диссеминации вируса [29, 30].

**Иммунотропная коррекция при COVID-19.** Учитывая наличие у SARS-CoV-2 определённых механизмов, с помощью которых он подавляет продукцию и секрецию IFN I и III типов, роль которых чрезвычайно важна в противовирусной защите, особенно на ранних этапах болезни, использование иммуностимулирующих препаратов (ИТП), восполняющих дефицит эндогенных интерферонов, может лежать в основе восстановления функций иммунной системы и формирования адекватного иммунного ответа при COVID-19 и постковидном синдроме (ПКС) [31]. Такими ИТП являются IFN I и II поколения. Преимущество IFN заключается в вовлечении всех возможных противовирусных механизмов в отношении практически любых ДНК- и РНК-вирусов. На клеточном уровне это ингибирование репродукции вирусов, активация транскрипции IFN-связанных генов и запуск программы синтеза антивирусных белков, контактный цитоллиз инфицированных вирусом клеток NK и CTL, индукция апоптоза инфицированных клеток, защита от заражения окружающих здоровых клеток; на системном уровне - активация противовирусного иммунитета. Применение IFN позволяет быстро снизить вирусную нагрузку у пациентов и препятствует дальнейшему распространению инфекции, кроме того, IFN не вызывают формирования резистентных форм вирусов [32].

Для восполнения недостатка эндогенных интерферонов наиболее часто используются рекомбинантные интерфероны (rIFN). Это препараты II поколения, получаемые из культур клеток бактерий или грибов, в которые специально встраивают участок человеческого гена INF альфа-2a/-2b или IFN- $\gamma$ -1b. По сравнению с природными интерферонами (I поколение), источником которых являются линии лимфобластоидных клеток и лейкоцитов донорской крови, rIFN имеют более высокую степень очистки, безопасны с точки зрения заражения патогенами гемоконтактных инфекций, в них полностью отсутствуют вирусы-контаминанты. Вирусингибирующий эффект rIFN- $\alpha$ -2b со стабильным положительным результатом доказан на экспериментальной модели в разных культурах клеток и опытах на лабораторных животных по отношению к вирусам гриппа птиц типа A( $H_5N_1$  и  $H_5N_2$ ), гриппа типа A( $H_1N_1$ ) pdm 2009, краснухи, парамиксовирусов (парагриппа), пневмовирусов (рино-синтициального), адено- и коронавирусов, в том числе по отношению к SARS-CoV-2 (вариант B) [33]. В начале пандемии COVID-19 эффективность использования препаратов IFN I, в частности IFN- $\alpha$ -2b, показана в крупномасштабных клинических исследованиях, демонстрирующих снижение летальности и тяжести течения инфекции (динамики стабилизации жизненно важных показателей в сочетании с сокращением длительности лихорадки, продолжительности госпитализации, предотвращения развития ды-

хательной недостаточности и необходимости перевода в ОРИТ) [34, 35]. Иммунотропная коррекция с помощью препаратов на основе IFN- $\alpha$  эффективна на ранних этапах COVID-19, пока вирус не достиг нижних отделов дыхательных путей, то есть она должна быть упреждающей и проводиться до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний. Хорошо зарекомендовал себя IFN- $\gamma$ -1b, который, напротив, важен на поздних этапах, сопровождаемых «цитокиновым штормом» и осложнённых пневмонией [36, 37].

Одним из вариантов получения новых эффектов у rIFN является изменение их стереохимической структуры путём присоединения молекул ПЭГ - реакция пегилирования [38]. Другое направление - создание топических форм rIFN, дополненных компонентами, усиливающими действие основного вещества и обладающими иммуномодулирующей и противовоспалительной активностями. Такие препараты действуют в области входных ворот респираторных патогенов (эпителиальных клеток слизистой оболочки носа), обеспечивают быструю доставку активного вещества к очагу поражения и обладают высоким профилем безопасности. Их получают с использованием биотехнологии на основе биомассы бактерий *Escherichia coli*, в геном которой встроены гены человеческого IFN- $\alpha$ -2b. Это, Виферон с высокоактивными антиоксидантами (витаминами E и C) в виде суппозиторий или мази/геля; Грипферон, имеющий оптимальный интраназальный способ введения в виде капель и спрея, содержащий в 1 мл не менее 10 тыс. МЕ интерферона, а в качестве вспомогательных веществ - антиоксидант трилон-В и биологически совместимый полимер повидон [39]. Трилон-В является водорастворимым органическим соединением (динатриевая соль этилендиамина тетрауксусной кислоты). Помимо ингибирования в клетках организма окислительных процессов, вызванных свободными радикалами, он обладает рядом важных свойств, таких, как восстановление мукозального иммунитета и биоценоза слизистых оболочек, улучшение микроциркуляции, купирование воспалительных реакций и стимуляция репаративных процессов в тканях. Трилон-В обеспечивает высокую терапевтическую активность основного средства и устранение необходимости введения в композицию консерванта, раздражающе действующего на слизистую оболочку. Повидон способствует фиксации препарата на слизистой оболочке и восстановлению проходимости носовых ходов, стимулирует продукцию интерферона, оказывает дезинтоксикационное действие (рис. 2) [40, 41]. Клинические исследования эффективности назальных капель/спрея показали, что его введение в ранние сроки у пациентов с ОРВИ способствует более быстрому исчезновению всех симптомов (снижение температуры и выраженности интоксикации уже на следующий день) и сокращению периода выведения вирусов из носовых ходов [42].

Следует отметить выраженное влияние назального rIFN- $\alpha$ -2b на организм детей, в том числе детей первого года жизни, что объясняется несовершенством функционирования системы IFN у них. У новорожденных способность к продукции интерферонов клетками периферической крови снижена в 9 раз, в возрасте от 1 года до 3 лет - в 6 раз по сравнению с взрослыми. Наиболее выраженная недостаточность синтеза IFN- $\alpha$



Рис. 2. Свойства препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде назальных капель и спрея.

наблюдается у детей с ОРВИ и бронхиальной астмой [43]. Обладая местным иммуномодулирующим действием, препарат rIFN- $\alpha$ -2b способствует увеличению локально образующихся антител, особенно секреторных sIgA, препятствующих фиксации и размножению патогенов на слизистых оболочках дыхательных путей, предотвращают опосредованные воспалительные эффекты комплемента, активируют антимикробные пептиды. Клинические исследования продемонстрировали, что введение назальных капель или спрея rIFN- $\alpha$ -2b в начале заболевания на фоне базисного лечения сопровождается у большинства детей с ОРВИ, в том числе COVID-19, восстановлением сниженного уровня sIgA в носовом секрете, независимо от величины показателей у них сывороточного IFN- $\alpha$  и IFN-продуцирующей активности соответствующих иммунокомпетентных клеток *in vitro*. Напротив, у каждого второго обследованного ребёнка группы сравнения, в которой препараты rIFN- $\alpha$ -2b не использовались, величина этого показателя продолжала снижаться. Ещё одним важным эффектом заместительной иммунокоррекции интерферонами явилось снижение у пациентов основной группы высокого содержания цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 в носоглотке за счёт уменьшения вирусной нагрузки на организм, что приводило к сокращению продолжительности катаральных симптомов заболевания и интоксикации, в том числе у часто болеющих детей, ВИЧ-инфицированных и детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции [44, 45].

Представляют интерес результаты исследования, в которое были включены 200 беременных с новой коронавирусной инфекцией в I, II, III триместрах, получавшие интраназальный препарат rIFN- $\alpha$ -2b 5 раз в сутки в течение 5 дней. У этих пациенток инфекция в большинстве случаев протекала в лёгкой форме, при этом

наиболее уязвимой группой стали женщины на II триместре [46].

Хорошую эффективность показали отечественные препараты rIFN- $\alpha$ -2b и в комплексной реабилитации пациентов с «долгим ковидом» (long COVID), постковидным синдромом (ПКС) - мультисистемным заболеванием, развивающимся у пациентов после COVID-19 соответственно в течение 4-12 недель или трёх и более месяцев после начала болезни, не объяснимым альтернативными диагнозами. Сохранение повреждения тканей на фоне вялотекущего воспаления вследствие дисфункции иммунного ответа на действие вируса и его длительной репликации с вторичным системным повреждением, возможность повторного инфицирования SARS-CoV-2 может привести к инвалидности. Риск развития разнообразного спектра стойких проявлений ПКС с поражением одного или нескольких органов существует как у пациентов с тяжёлым течением инфекции, так и в случаях, когда заболевание протекает в лёгкой форме. Своевременное включение интерферонов с учётом иммунопатогенеза COVID-19 может привести к нормализации последствий, открывая возможности усовершенствования методов реабилитации пациентов с ПКС.

Доказана профилактическая эффективность использования интраназального препарата интерферона альфа-2b у различных групп населения. При экстренной неспецифической медикаментозной профилактике у врачей и медицинских сестер, работающих в красных зонах инфекционных отделений, удалось снизить риски инфицирования на 67%, заболеваемость COVID-19 - в 3 раза по сравнению с группой сотрудников, не использовавших IFN. Показано полное отсутствие инфицирования SARS-CoV-2 у медицинского персонала красной зоны на фоне двух курсов интраназального приема rIFN- $\alpha$ -2b на протяжении 3-х месяцев [47, 48].



Опыт практического применения топических интерферонов позволил ввести интраназальные формы рекомбинантного IFN- $\alpha$ -2b в рекомендованный Минздравом России перечень ИТП для иммунокоррекции при COVID-19. Это обеспечило его широкое амбулаторное и стационарное применение как в период пандемии COVID-19, так и настоящее время [9, 49].

**Заключение.** Несмотря на отмену ВОЗ в мае 2023 г. статуса пандемии, COVID-19 по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения, поскольку циркуляция вируса продолжается, с августа количество заболевших вновь стало возрастать, сохраняется возможность эволюции вируса с появлением новых вариантов SARS-CoV-2, способных «прорвать» популяционный иммунитет, усугубляются проблемы ПКС.

От качества проведения достоверной клинической лабораторной диагностики, позволяющей установить инфицирование SARS-CoV-2 и/или наличия специфических антител, зависит возможность назначения адекватной комбинированной терапии и иммунореабилитации при COVID-19, контроля эпидемического распространения SARS-CoV-2, разработки стратегии проведения противоэпидемических мероприятий. Мировой опыт этиологической диагностики COVID-19 доказывает необходимость сочетания молекулярно-генетических (детекция вирусной РНК) и иммунологических лабораторных тестов (обнаружение антигенов SARS-CoV-2, содержания суммарных антител к SARS-CoV-2, в том числе, к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S, определение классов специфических IgA, IgM, IgG). ИХ-тесты при необходимости могут применяться для экспресс-обнаружения вирусных антигенов вне лабораторий, в том числе в полевых условиях и у постели больного. Интерпретация результатов исследований МАНК и иммунохимическими методами позволяет установить наличие, форму и фазу инфекции.

Учитывая иммунопатогенез COVID-19, характеризующийся развитием дисбаланса продукции цитокинов, в частности, поздний синтез и низкие уровни IFN I и II на фоне чрезмерного воспалительного ответа с нарастанием количества широкого спектра ИЛ и хемокинов, целесообразно использовать ИТП для иммунокоррекции инфекции и ПКС. Недостаточность IFN I, необходимого для прекращения репликации вируса и модуляции иммунитета, особенно на ранних этапах болезни, обусловила использование при COVID-19 и ПКС препаратов рекомбинантного IFN- $\alpha$ -2b, в том числе топических форм, для восполнения дефицита эндогенных интерферонов. Такие препараты характеризуются эффективностью, высоким профилем безопасности, не вызывают привыкания, избыточной стимуляции и истощения иммунной системы.

Л И Т Е Р А Т У Р А ( п п . 3, 12, 14-15, 17, 19-22, 25, 28-29, 31-32, 34-35, 37-38 см .  
R E F E R E N C E S )

5. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Углева С.В., Семенов Т.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммуно-

- биологии. 2022; 99(4): 381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295
6. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Бондаренко Н.Л., Полежаева Н.А., Бурцева Е.И., Миронов А.Ю. и др. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение: Методические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей скорой медицинской помощи, врачей-инфекционистов, врачей-эпидемиологов, ординаторов, студентов медицинских вузов. М.: Издательство «Спецкнига», 2022. 56 с.
7. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Полежаева Н.А., Миронов А.Ю., Бурцева Е.И., Бондаренко Н.Л. и др. Грипп и другие ОРВИ в постпандемический период. Вакцинопрофилактика и лечение: Пособие для врачей. М.: Издательство «Спецкнига», 2023. 65 с.
8. Хайтович А.Б., Ткач В.В., Ткач А.В. Специфические лабораторные методы в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021;11(2): 88-105. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-88-105
9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебно-методическое пособие. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», 2020. 48 с.
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 26.10.23г.: утв. заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А.Н. Плутичкиным. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023. 250 с.
11. Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Маржохова А.Р., Яцышина С.Б., Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции. Лечащий Врач. 2023;4 (26): 57-63. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.008
13. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины - общая система гомеостатической регуляции клеточных функций. Цитология. 2001; 43(12): 1101-1111. PMID: 11881147.
16. Тюкавкина С.Ю. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний. Иммунология. 2013; 34(1): 52-57
18. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018;63(1):10-18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18
23. Милованов А.П., Фокина Т.В. Определяющее значение конституциональных интерферонов в онтогенезе человека и животных. Архив патологии. 2018;80(6):68-72. DOI: 10.17116/patol20188006168
24. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробицев И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. и др. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. Медицинская иммунология. 2018; 20(2):227-240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240
26. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020;11(2):50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
27. Костинов М.П., Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Вакцинация людей с хронической патологией (материал для подготовки лекции). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(2): 99-108. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-99-108.
30. Топтыгина А.П., Афридонова З.Э., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л. Поддержание иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии. Инфекция и иммунитет. 2023; 13(1): 55–66. DOI: 10.15789/2220-7619-MIM-2009
33. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Гончар В.В., Писарева М.М., Дондурей Е.А. и др. Рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b в терапии и профилактике ОРВИ. Фарматека. 2020;27(1): 80–89. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.1.80-91
36. Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон-гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. Вопросы вирусологии. 2021;66(1): 47–54. DOI: 10.36233/0507-4088-24
39. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова 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- $\alpha$ 2b при респираторных

- инфекциях у беременных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017;2: 38–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45
40. Васильева Т.П., Чумаков А.С. Гриппферон: от экспериментальных исследований до практического использования. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013;2:124–131.
  41. Мильяноква И.Е., Клевно Н.И., Аксенова В.А., Казаков А.В. Эффективность препарата Гриппферон® в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей, больных туберкулезом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 65-69.
  42. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(4):44–52.
  43. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян 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. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21
  44. Феклисова Л.В., Горелов А.В., Дринецкий В.П., Плоскирева А.А., Целипанова Е.В., Швец Е.Ю. и др. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста (результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования). Педиатрическая фармакология. 2011;8(5): 33–42.
  45. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., Образцова Е.В. и др. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции. 2021;20(4):6–12. DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
  46. Романовская А.В., Малюгина Т.Н., Михайлова Е.В., Малинина Н.В., Железников П.А., Чудакова Т.К. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции и эффективность использования интраназального интерферона альфа у беременных с COVID-19 и новорожденных с перинатальным контактом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6): 65–71. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-65-71.
  47. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., Мальцева С.М., Репин Т.М., Николенко В.Н. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 26–32. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-26-32.
  48. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. Инфекционные болезни. 2021;19(2):65–69. DOI:10.20953/1729-9225-2021-2-65-69.
  49. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования: Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020. 64 с.
  5. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A. et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2022; 99(4): 381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295. (In Russian)
  6. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Bondarenko N.L., Polezhaeva N.A., Burtseva E.I., Mironov A.YU. et al. Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment: Methodological recommendations are intended for internists, general practitioners, emergency physicians, infectious disease doctors, epidemiologists, residents, students of medical universities. Moscow: Publishing house "Spetskniga", 2022. 56 p. (In Russian)
  7. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Polezhaeva N.A., Mironov A.YU., Burtseva E.I., Bondarenko N.L. et al. Influenza and other acute respiratory infections in the post-pandemic period. Vaccination and treatment: A guide for doctors. Moscow: Publishing house "Spetskniga", 2023. 65 p. (In Russian)
  8. Khaitovich A.B., Tkach V.V., Tkach A.V. Specific laboratory methods in diagnostics of infection caused by the SARS-COV-2 virus. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2021;11(2): 88-105. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-88-105. (In Russian)
  9. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.YU., Zabozaev F.G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Educational and methodical manual. M.: FMBA Academy of Graduate Education, 2020. 48 p. (In Russian)
  10. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 26.10.23: approved by the Deputy Minister of Health of the Russian Federation A.N. Plutnitsky. M.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 250 p.
  11. Ponezheva Zh.B., Turapova A.N., Marzhokhova A.R., Yatsyshina S.B., Khlypovka Yu.N., Ploskireva A.A. Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation. Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 57-63. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.008. (In Russian)
  12. Arons M.M., Hatfield K.M., Reddy S.C., Kimball A., James A., Jacobs J.R. et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. New England Journal of Medicine. 2020;382(22): 2081-2090. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
  13. Vasilieva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. Cytokines as a general system of homeostatic regulation of cell functions. Tsitologiya. 2001; 43(12): 1101-1111. PMID: 11881147. (In Russian)
  14. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol. 2020;94(7): e00127–20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20 PMID: 31996437
  15. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
  16. Tyukavkina S.U. Role of apoptosis in the formation of the immunopathologic processes that help to the development of infection diseases. Immunologiya. 2013; 34(1): 52-57. (In Russian)
  17. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: receptors, functions, and roles in diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016;138(4): 984–1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
  18. Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th. Anniversary of the discovery of interferons. Questions of virology. 2018;63(1):10-18 DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18. (In Russian)
  19. Bedsaul J.R., Zaritsky L.A., Zoon K.C. Type I interferon-mediated induction of antiviral genes and proteins fails to protect cells from the cytopathic effects of sendai virus infection. J. Interferon Cytokine Res. 2016; 36(11): 652–65. DOI: 10.1089/jir.2016.0051
  20. Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon  $\gamma$  and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2019; 11(3): a028480. – DOI 10.1101/cshperspect.a028480
  21. 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): 870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008

## REFERENCES

1. Garafutdinov R.R., Mavzyutov A.R., Nikonov Yu.M., Chubukova O.V., Matniyazov R.T., Baymiev An.Kh. et al. Betacoronavirus SARS-CoV-2, its genome, variety of genotypes and molecular-biological approaches to combat it. Biomics. 2020; 12(2): 242-271. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-15. (In Russian)
2. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. WHO, Geneva May 5th 2023. Available at: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
3. Giron C.C., Laaksonen A., Barroso da Silva F.L. Differences between Omicron SARS-CoV-2 RBD and other variants in their ability to interact with cell receptors and monoclonal antibodies. Biomol.Struct.Dyn. 2023; 41(12): 5707-5727. DOI: 10.1080/07391102.2022.2095305
4. Feldblum I.V., Devyatkov M.Y., Repin T.M., Subbotina K.A., Voldshmidt N.B., Shutova T.V. Variability of the SARS-CoV-2 Virus and the Susceptibility of the Population in the Dynamics of the Development of the Epidemic Process. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(5): 4-11. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-5-4-11. (In Russian)

22. Madonov P.G., Sviatchenko V.A., Legostaev S.S., Kikhtenko N.A., Kotlyarova A.A., Oleinik L.A. et al. Evaluation of the antiviral activity of human recombinant interferon Lambda-1 against SARS-CoV-2. *Bull Exp Biol Med.* 2021;172(1):53-56. DOI: 10.1007/s10517-021-05330-0
23. Milovanov A.P., Fokina T.V. The decisive importance of constitutional interferons in human and animal ontogenesis. *Arkhiv Patologii.* 2018;80(6):68-72 DOI:10.17116/patol20188006168. (In Russian)
24. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobins I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K. et al. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2018; 20(2):227-240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240. (In Russian)
25. 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):424-32. DOI: 10.1002/jmv.25685.
26. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):50-61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61. (In Russian)
27. Kostinov M.P., Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Y. Vaccination of people with chronic pathology (material for preparing the lecture). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2021; 10(2): 99-108. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-99-108. (In Russian)
28. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504): 718-724. DOI: 10.1126/science.abc6027
29. 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 viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 558-570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644
30. Toptygina A.P., Afridonova Z.E., Zakirov R.Sh., Semikina E.L. Maintaining immunological memory to the SARS-CoV-2 virus during COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2023; 13(1): 55-66. DOI: 10.15789/2220-7619-MIM-2009. (In Russian)
31. Marsili G., Perrotti E., Remoli A.L., Acchioni Ch., Sgarbanti M., Battistini A. IFN Regulatory Factors and Antiviral Innate Immunity: How Viruses Can Get Better. *J. Interferon Cytokine Res.* 2016; 36(7): 414-432. DOI: 10.1089/jir.2016.0002
32. Khorramdelazad H., Kazemi M.H., Azimi M., Aghamajidi A., Mehrabadi A.Z., Shahba F. et al. Type-I interferons in the immunopathogenesis and treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur J Pharmacol.* 2022;927: 175051. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175051
33. Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Gonchar V.V., Pisareva M.M., Dondurey E.A., Obratsova E.V., Rozhkova E.G., Galkina S.N., Goncharova E.S. Recombinant interferon a-2b (Grippferon) in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Pharmateca.* 2020;27(1): 80-89. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.1.80-91. (In Russian)
34. Baden L.R., Rubin E.J. COVID-19 – The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1851-2. DOI: 10.1056/NEJMe2005477
35. 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;28(3): 455-464.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.005
36. Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii).* 2021; 66(1): 47-54 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-24. (In Russian)
37. Mosaddeghi P., Shahabinezhad F., Dehghani Z., Farahmandnejad M., Moghadami M., Nezafat N. et al. Therapeutic approaches for COVID-19 Based on the interferon-mediated immune responses. *Current Signal Transduction Therapy.* 2021;16:1. DOI: 10.2174/1574362416666210120104636
38. Pandit A., Bhalani N., Bhushan BLS., Koradia P., Gargiya S., Bhomia V. et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis.* 2021;105: 516-21. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.015
39. Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K., Dmitrieva E.V., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. Induction of effectors of innate and adaptive immunity in the process of therapy of topic form of recombinant interferon-a2b during respiratory infections in pregnant. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; (2): 38-45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45. (in Russian)
40. Vasilyeva T.P., Chumakov A.S. Grippferon: from pilot studies to practical use. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2013;2: 124-131. (in Russian)
41. Milyankova I.E., Klevno N.I., Aksenov V.A., Kazakov A.V. Efficacy of the medication Grippferon® for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children with tuberculosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2017; 1: 65-69.
42. Krasnov V.V. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2016; 11(4): 44-52. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52
43. Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S. et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2016;61(3): 12-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21. (In Russian)
44. Feklisova L.V., Gorelov A.V., Drinevskiy V.P., Ploskireva A.A., Tselipanova E.V., Shvets E.J. et al. The role of interferon preparations in the treatment of acute viral respiratory infections in infants, babies and toddlers (results of a multicenter comparative randomized clinical trial). *Pediatric Pharmacology.* 2011;8(5): 33-42. (In Russian)
45. Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Timonina V.S., Gonchar V.V., Obratsova E.V. et al. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. *Detskii Infektsii=Children's Infections.* 2021; 20(4):6-12. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-1. (In Russian)
46. Romanovskaya A.V., Malyugina T.N., Mikhaylova E.V., Malinina N.V., Zheleznikov P.A., Chudakova T.K. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus infection and efficacy of intranasal interferon alpha in pregnant women with COVID-19 and in newborns with perinatal exposure. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021; 20(6): 65-71. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-65-71. (In Russian)
47. Feldblum I.V., Devyatkov M.Yu., Gendler A.A., Maltseva S.M., Repin T.M., Nikolenko V.N. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2021;19(1): 26-32. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-26-32. (In Russian)
48. Khlynina Yu.O., Arova A.A., Nevinsky A.B. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2021;119(2): 65-69. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-65-69. (In Russian)
49. Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups of infection: A temporary guide for doctors. *M.: MDV, 2020. 64 p. (In Russian)*