

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ ГРИППЕ И COVID-19



Т.П. Оспельникова<sup>1,2</sup>, О.А. Свитич<sup>1</sup>, Ф.И. Ершов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Среди респираторных вирусов наиболее серьезные осложнения вызывают вирусы гриппа А и В, а также коронавирусы. В большинстве исследований определялось абсолютное содержание интерферонов (IFN) разных типов в сыворотке крови. Однако концентрации белков IFN в сыворотке крови не всегда отражают уровень противовирусной защиты. Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка интерферонов статуса у пациентов с ОРВИ: гриппом и острой стадией COVID-19. *Материалы и методы.* Использовали биоматериал в виде образцов цельной крови от 113 пациентов с гриппом и 110 пациентов в острой фазе COVID-19 среднетяжелого течения. Противовирусную защиту организма при ОРВИ оценивали путем определения активности интерферонов I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, методом «Интерфероновый статус» в смоделированной *in vitro* системе клетка–вирус. *Результаты.* В данной работе выявлено статистически значимое снижение биологической активности интерферонов, продуцируемых лейкоцитами крови, при гриппе и дефицит активности IFN при COVID-19, по сравнению с референсными значениями, а также показаны возможные перспективы лечения данных нозологий такими иммуноактивными препаратами, как индукторы IFN (циклоферон, кагоцел) и иммуномодуляторы (ингавирин, поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4). *Выводы.* Результаты активности IFN необходимы для оценки противовирусного потенциала организма, особенно при COVID-19, учитывая «новизну» инфекции, тяжесть и многообразие ее клинических проявлений. На сегодняшний день известно, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать не только в клетки эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника, но и в клетки пищевода, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга, а также в эндотелий сосудов и макрофаги. Новый коронавирус SARS-CoV-2 ингибирует экспрессию клеточных генов, в том числе генов врожденного иммунитета, оказывает негативное влияние на систему IFN. Применение индукторов IFN и иммуномодуляторов при гриппе и COVID-19 показало иммунологическую целесообразность и клиническую перспективу.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, COVID-19, противовирусная защита, интерферон, иммуноактивные препараты.

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF INTERFERON ACTIVITY IN INFLUENZA AND COVID-19

Ospelnikova T.P.<sup>a,b</sup>, Svitich O.A.<sup>a</sup>, Ershov F.I.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Among respiratory viruses, the most serious complications are caused by influenza A and B viruses, as well as coronaviruses. Most studies determined the absolute content of interferons (IFNs) of different types in blood serum.

### Адрес для переписки:

Оспельникова Татьяна Петровна  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,  
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.  
Тел.: 8 (903) 521-32-60.  
E-mail: ospelnikovat@mail.ru

### Contacts:

Tatiana P. Ospelnikova  
105064, Russian Federation, Moscow, Maly Kazenny lane, 5a,  
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.  
Phone: +7 (903) 521-32-60.  
E-mail: ospelnikovat@mail.ru

### Для цитирования:

Оспельникова Т.П., Свитич О.А., Ершов Ф.И. Сравнительная оценка активности интерферонов при гриппе и COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 416–422. doi: 10.15789/2220-7619-CAO-16821

### Citation:

Ospelnikova T.P., Svitich O.A., Ershov F.I. Comparative assessment of interferon activity in influenza and COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 416–422. doi: 10.15789/2220-7619-CAO-16821

However, serum IFN protein concentrations do not always reflect the level of antiviral protection. The purpose of this study was a comparative assessment of interferon status in patients with ARVI: influenza and the acute stage of COVID-19. *Materials and methods.* We used biomaterial in the form of whole blood samples from 113 patients with influenza and 110 patients in the acute phase of moderate COVID-19. The body's antiviral defense during ARVI was assessed by determining the activity of type I and II interferons produced by blood leukocytes using the "Interferon status" method in a cell-virus system simulated *in vitro*. *Results.* This work reveals a statistically significant decrease in the biological activity of interferons produced by blood leukocytes in influenza and a deficiency of IFN activity in COVID-19, compared with reference values, and also shows possible prospects for the treatment of these nosologies with such immunoactive drugs as IFN inducers (cycloferon, Kagocel) and immunomodulators (ingavirin, multicomponent vaccine Immunovac-VP-4). *Conclusion.* The results of IFN activity are necessary to assess the antiviral potential of the body, especially with COVID-19, given the "novelty" of the infection, the severity and variety of its clinical manifestations. Today it is known that the SARS-CoV-2 virus is capable of penetrating not only into the epithelial cells of the upper respiratory tract, epithelial cells of the stomach and intestines, but also into the cells of the esophagus, heart, adrenal glands, bladder, brain, as well as into the vascular endothelium and macrophages. Coronavirus SARS-CoV-2 inhibits the expression of cellular genes, including innate immune genes, and has a negative effect on the IFN system. The use of IFN inducers and immunomodulators for influenza and COVID-19 has shown immunological feasibility and clinical promise.

**Key words:** acute respiratory viral infections, influenza, COVID-19, antiviral protection, interferon, immunoactive drugs.

## Введение

Респираторные вирусы проникают в клетки эпителия слизистых дыхательных путей, являющихся воротами инфекции, в которых реплицируются с поражением других органов и тканей, вызывая клинически повышение температуры тела, головную боль, насморк, боль в горле и кашель. Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) могут свидетельствовать о нарушениях врожденного и адаптивного иммунитета. На ранних стадиях инфекции цитокиновый каскад начинается с провоспалительных цитокинов, включая интерфероны (IFN) I типа, фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и др., действие которых клинически ассоциируют с лихорадочным состоянием, слабостью, сонливостью и анорексией. Из известных респираторных вирусов наиболее серьезные осложнения вызывают вирусы гриппа А и В, а также коронавирусы [3, 8, 11, 15]. Комплексное исследование системы IFN при гриппе изучалось [5, 14], а при COVID-19 результаты получены сравнительно недавно ввиду «новизны» инфекции. Активность IFN, как потенциала противовирусной защиты организма от вирусов, оценивается методом «Интерфероновый статус» с выявлением различной степени выраженности недостаточности биологической активности IFN, продуцируемых лейкоцитами крови. Определенный интерес вызывает возможность применения в комплексной терапии ОРВИ гриппа и COVID-19 иммуноактивных препаратов, способных повлиять на увеличение активности IFN. Целью настоящего исследования явилась оценка биологической активности IFN, продуцируемых лейкоцитами крови, клинической эффективности при использовании препаратов индукторов IFN, иммуномодуляторов на фоне базисной терапии.

## Материалы и методы

Был исследован биологический материал: гепаринизированная кровь от пациентов среднетяжелого течения в острый период инфекции на 1–2 сутки заболевания с установленным диагнозом грипп (n = 113) (H3N2; H1N1) и COVID-19 (n = 110). Исследование проводилось при информированном согласии пациентов.

Биологическую активность интерферонов (IFN статус) определяли *in vitro* микрометодом по разработанной авторами методике [6]. Оценивали: циркулирующий (сывороточный) IFN; активность IFN I типа ( $\alpha/\beta$ ), продуцируемых лейкоцитами крови, при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла (NDV), штамм Канзас; активность IFN типа II ( $\gamma$ ), продуцируемых лейкоцитами, при индукции их митогеном — фитогемагглютинином (ФГА) (ООО «Компания «ПанЭко», Россия); активность спонтанного IFN *in vitro*. За титр IFN принимали величину, обратную разведению, при котором задерживается деструкция монослоя клеток от внесенного тест-вируса везикулярного стоматита (VSV) — максимальное разведение, при котором наблюдается 100% защита монослоя клеток Vero от цитопатогенного действия (ЦПД) тест-вируса. Учет результатов проводили по последней лунке 100% защиты клеточного монослоя, однако, если в следующей лунке титрования имел место 50% показатель защиты, то брали их среднее значение. Данный метод позволяет по совокупности показателей оценить степень недостаточности/дефицита системы IFN по такому параметру, как способность к выработке биологически активного IFN лейкоцитами крови, выражаемого в титрах биологической активности (ТБА). За показатели биоактивности IFN I типа в норме принимались значения ТБА  $\geq 640$ , II типа —  $\geq 64$ , сыво-

роточного IFN  $\leq 2-8$  и спонтанно продуцируемого —  $< 2$  ТБА.

Дополнительно к базисной терапии применяли препараты для иммунокоррекции: индукторы IFN кагоцел, циклоферон, иммуномодуляторы ингавирин, поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4. Кагоцел назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение первых двух суток, затем по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение последующих двух дней. Курс лечения 4 дня. Циклоферон — 2 таблетки однократно в первые, вторые, четвертые, восьмые сутки лечения. Ингавирин назначали в дозе 90 мг в сутки в течение 5 дней. Во всех группах пациентам проводили симптоматическую терапию (1% раствор нафтизина, мукалтин, аскорутин), при этом исключали препараты, обладающие жаропонижающим действием. На фоне базисной терапии госпитализированным пациентам с COVID-19 вводили бактериальные лиганды — поликомпонентную вакцину Иммуновак-ВП-4 — интраназально по 2 капли (1 мг) в каждую половину носа ежедневно и подкожно через день с 1-го по 11-й день нахождения в стационаре (группа А,  $n = 30$ ); на фоне базисной терапии введение ВП-4 перорально по 2 мл (20 мг) и по 2 капли (1 мг) интраназально в каждую половину носа ежедневно с 1-го по 10-й день нахождения в стационаре (группа В,  $n = 30$ ). Пациенты из группы контроля (С,  $n = 50$ ) получали терапию в виде: фавипиравир 200 мг по схеме, эноксапарин 0,4 мг/сут подкожно, дексаметазон 8–12 мг/сут, при СРБ  $\geq 60$  мг/л — тоцилизумаб 400 мг/сут.

Статистическую обработку показателей проводили с использованием программного обеспечения Biostat. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

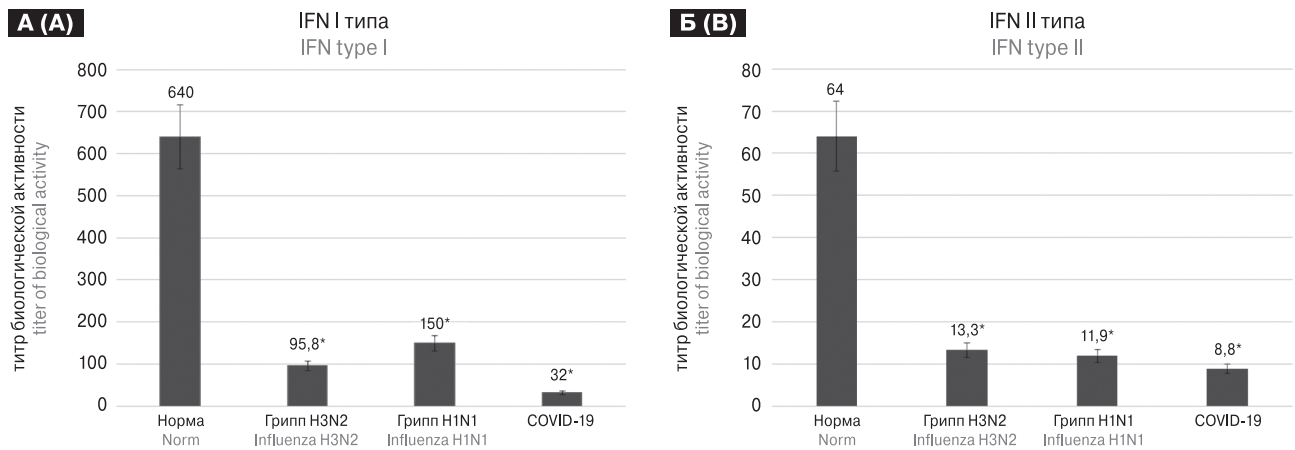
При ОРВИ была определена биологическая активность IFN, продуцируемых лейкоцитами крови (IFN статус), что отражено на рис. 1. У пациентов неосложненным гриппом было отмечено статистически значимое угнетение биологической активности IFN I типа ( $\alpha/\beta$ ), подавление  $\gamma$ -IFN-генеза, повышение содержания биологической активности IFN в сыворотке крови у 73 из 113 пациентов ( $64,5\% \pm 4,99\%$ ), что является ответной реакцией организма на вирусную инфекцию [2], и наличия у 64 из 113 пациентов ( $57\% \pm 5,2\%$ ) биологически активного спонтанного IFN в реакции *in vitro* (рис. 1).

В пробах гепаринизированной крови пациентов с COVID-19 острого периода ( $n = 110$ ) в реакции *in vitro* определена биологическая активность IFN I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови. На рис. 1 отражены вы-

явленные нами показатели биологической активности IFN I и II типов при COVID-19 ( $p < 0,05$ ) в острой стадии. Так, практически у всех пациентов выявлено значительное угнетение биологической активности IFN I и II типов, которое можно отнести к выраженной недостаточности 3 и 4 степени. У части обследуемых выявили глубокий дефицит (следовые количества) биологической активности IFN: 67 человек ( $60,9\% \pm 4,7\%$ ) — 4 степени по IFN I типа и 40 ( $36,4\% \pm 4,6\%$ ) — IFN II типа. Зарегистрировано повышение биологической активности IFN в сыворотке крови у 12 пациентов ( $10,9\% \pm 2,9\%$ ). Выявлено токсическое воздействие сыворотки крови пациентов на культуру клеток у 20 больных ( $18,2\% \pm 3,7\%$ ). Наконец, в 4 ( $3,6\% \pm 1,8\%$ ) пробах неиндуцированной крови *in vitro* обнаружено наличие спонтанного IFN, не образующегося в физиологических условиях.

По сравнению с гриппом, при COVID-19 имеет место существенно более значительное угнетение биологической активности IFN, отражающее степень поражения вирусом SARS-CoV-2 системы IFN как естественной противовирусной защиты организма (рис. 1). В острой стадии заболевания значения ТБА для IFN I типа кратко отличаются от референсных: при норме в 640 ТБА средние значения составили  $< 32$  (резкое угнетение в  $\geq 20$  раз) ( $p < 0,05$ ). По IFN II типа при норме 64 ТБА отмечено снижение в 7,3 раза ( $p < 0,05$ ). Эти результаты наглядно демонстрируют степень угнетения биологической активности IFN I и II типов при COVID-19 по сравнению с референсными значениями. Угнетение активности IFN в острой фазе COVID-19 отличается от иммунопатологической картины при остром гриппе: в последнем случае также выявлено снижение биоактивности IFN относительно нормы в несколько раз, однако оно не столь выражено по сравнению с таковым при COVID-19 (рис. 1).

В связи с угнетением физиологической биологической активности IFN при ОРВИ, вызванным вирусами гриппа и COVID-19, возникает необходимость усиления естественного противовирусного ответа с применением иммуноактивных препаратов (IFN, индукторы IFN, иммуномодуляторы) для увеличения противовирусного потенциала организма при помощи индукции биологической активности IFN ответа [1, 2, 10]. В настоящее время для лечения ОРВИ эффективно используются препараты IFN: растворы для инъекций, мази, гели, капли в нос. Препараты IFN $\alpha$  сочетают свойства ингибитора вирусной продукции и повышения иммунной защиты организма [2] и применяют как при сезонном гриппе, так и при пандемическом гриппе А. Под действием IFN повышается эффективность иммунного распознавания



**Рисунок 1. Показатели биологической активности IFN I (А) и IFN II (Б), продуцируемые лейкоцитами крови, при гриппе и COVID-19**

Figure 1. Indicators of biological activity of IFN I (A) and IFN II (B) produced by blood leukocytes during influenza and COVID-19

**Примечание.** \* $p < 0,05$  — статистически значимые отличия показателей здоровых добровольцев и пациентов ( $p < 0,05$ ).  
Note. \* $p < 0.05$  — statistically significant differences in the indicators of healthy volunteers and patients ( $p < 0.05$ ).

антигена, усиливаются фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя или антигенно измененных клеток, а также коррекция других вторичных иммунодефицитов, развивающихся вследствие патологического процесса. Ряд исследователей отмечают индукцию образования IFN и активацию фагоцитов после применения IFN $\beta$  [7], IFN $\alpha 2b$  или сочетания IFN с арбидолом [13] при COVID-19.

Нами показано увеличение биологической активности IFN после лечения пациентов иммуноактивными препаратами, способными усилить противовирусную защиту организма. В качестве таких препаратов в комплексной базисной терапии были применены: циклоферон, кагоцел, ингавирин, бактериальные лиганды (Иммуновак-ВП-4).

Так, при гриппе были применены иммуноактивные препараты циклоферон, кагоцел, ингавирин. На рис. 2 отражено увеличение биологической активности IFN после лечения пациентов с гриппом иммуноактивными препаратами, способными усилить противовирусную защиту организма (рис. 2).

По окончании лечения нормализация показателей IFN статуса в большей степени отмечена у больных, получавших испытываемые препараты. Так, биологическая активность IFN $\alpha$  восстановилась у 25 (90% $\pm$ 5,8%) больных, получавших кагоцел, у 24 (80% $\pm$ 7,4%) — циклоферон ( $p < 0,05$ ). Показатели IFN $\gamma$  нормализовались у 24 (85% $\pm$ 6,9%), 12 (60% $\pm$ 9,1%), соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатели IFN в сыворотке крови нормализовались у 18 (65% $\pm$ 9,2%), 29 (97% $\pm$ 3,2%), соответственно ( $p < 0,05$ ). Применение препа-

рата ингавирин также показало нормализацию показателей IFN статуса ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что при повышении биологической активности IFN I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, отмечено снижение биологической активности IFN в сыворотке крови и снижение концентрации белков IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ .

Таким образом, при лечении препаратами кагоцел, циклоферон, ингавирин отмечено благоприятное влияние препаратов на течение неосложненного гриппа с более быстрым снижением температуры, исчезновении симптомов интоксикации и катаральных явлений у больных по сравнению с базисной терапией.

При COVID-19 в остром периоде заболевания были разработаны и применены 2 схемы лечения с назальным использованием в комплексной базисной терапии поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4: интраназально-подкожное введение ВП-4 (группа А,  $n = 30$ ); интраназально-пероральный прием ВП-4 (группа В,  $n = 30$ ). Группой контроля служили пациенты, также поступившие на лечение в стационар и получавшие только базисную терапию (группа контроля С,  $n = 50$ ).

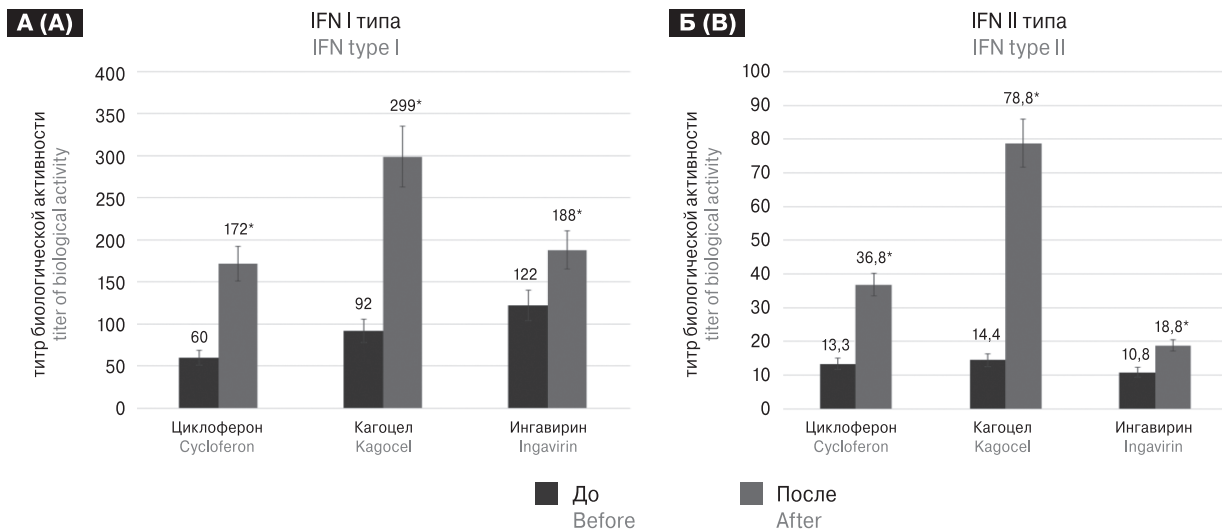
Мониторинг показателей биологической активности IFN I и IFN II типа в процессе лечения показал значительное увеличение ( $p < 0,05$ ) активности IFN в группах (А и В) с добавлением в базисную терапию вакцины Иммуновак-ВП-4 сразу после проведенного курса лечения (2 визит) и дальнейшее увеличение активности IFN через месяц после заболевания (3 визит) в сравнении с группой контроля (С), пациенты которой получали только базисную терапию (рис. 3). Следует отметить и неплохой отдален-



ный эффект по истечении 12 мес. после начала заболевания (4 визит). Следует отметить, что полученные данные по увеличению функциональной биологической активности IFN сочетались с улучшением других лабораторных характеристик, а также с клинической эффективностью (рис. 3).

Оценка противовирусной защиты организма против нового коронавируса SARS-CoV-2 при

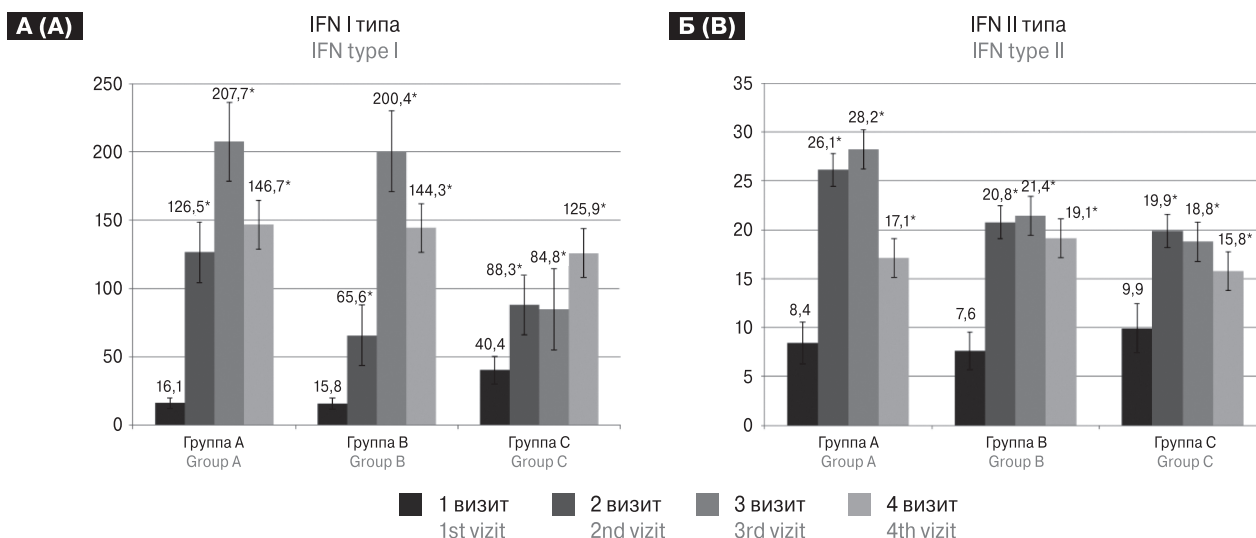
применении иммуотропного препарата — поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4 изучена впервые. Было показано, что разные схемы применения ВП-4 приводят к положительным лечебно-профилактическим эффектам, связанным с иммуоактивными свойствами поликомпонентной вакцины. Оценена перспективность противовирусной защиты организма против COVID-19 препаратом ВП-4



**Рисунок 2. Показатели биологической активности IFN I типа (А) и IFN II типа (Б) при лечении сезонного гриппа H3N2 препаратами циклоферон, кагоцел, ингавирин**

Figure 2. Indicators of biological activity of type I IFN (A) and type II IFN (B) in the treatment of H3N2 influenza with cycloferon, kagocel, and ingavirin

**Примечание.** \* $p < 0,05$  — статистически значимые различия показателей после лечения с показателями до лечения.  
 Note. \* $p < 0.05$  — statistically significant differences in indicators after treatment with indicators before treatment.



**Рисунок 3. Изменение показателей биологической активности IFN I типа (А) и IFN II типа (Б) в процессе лечения пациентов в острой фазе COVID-19 (группы А, В, С)**

Figure 3. Changes in the biological activity of type I IFN (A) and type II IFN (B) during the treatment of patients in the acute phase of COVID-19 (groups A, B, C)

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  в сравнении с визитом 1.  
 Note. \* —  $p < 0.05$  compared to visit 1.

с индукцией биологической активности IFN I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови.

Нами показано, что усиление естественного противовирусного ответа, выраженного в увеличении индукции активности IFN, продуцируемых лейкоцитами крови, возможно с применением препарата Иммуновак-ВП-4 [10]. В целом, влияние Иммуновак-ВП-4 на коррекцию параметров показателей врожденного и адаптивного иммунитета приводит к улучшению клинической картины заболевания [4].

Во многом благодаря тому, что IFN занимают ведущее место среди медиаторов противовирусного иммунитета [9, 12], терапевтические средства на их основе имеют преимущество перед другими противовирусными препаратами, так как обладают биологической активностью в отношении практически всех вирусов и запускают в клетках программу синтеза антивиральных белков. К тому же, на уровне организма IFN вызывает стимуляцию процессов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, формируя единую защитную реакцию

против вирусов. Выраженность противовирусного ответа может быть усилена применением иммуноактивных (иммунотропных) препаратов (иммуномодуляторов, индукторов IFN) для увеличения индукции IFN-опосредованного ответа [10].

## Заключение

Изучение активности IFN I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, при ОРВИ позволило выявить их недостаточность (грипп) и даже дефицит (COVID-19). Применение в комплексной терапии иммуноактивных препаратов показало повышение противовирусной активности ( $p < 0,05$ ). Следует отметить иммунологическую целесообразность и клиническую перспективность использования иммунокорректирующих препаратов (препараты IFN, индукторы IFN, иммуномодуляторы, бактериальные лиганды (Иммуновак-ВП-4)) в комплексном лечении и профилактике гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## Список литературы/References

- Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Ахматова Н.К., Грубер И.М. Поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4 и иммуно-терапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 1. С. 43–49. [Egorova N.B., Kurbatova E.A., Akhmatova N.K., Gruber I.M. Multicomponent vaccine Immunovac-VP-4 and the immunotherapeutic concept of its use for the prevention and treatment of diseases caused by opportunistic microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 1, pp. 43–49. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2019-1-43-49
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с. [Ershov F.I. Antiviral drugs. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 312 p. (In Russ.)]
- Ершов Ф.И. Хронология пандемии COVID-19. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с. [Ershov F.I. Chronology of the COVID-19 Pandemic. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 176 p. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6234-8-COV-2021-1-176
- Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19 // Пульмонология. 2022. № 32. Вып. 5. С. 716–727. [Kryukova N.O., Abramova N.D., Khromova E.A., Khasanova A.A., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Bacterial ligands in the rehabilitation of healthcare workers after COVID-19. *Pulmonologiya = Pulmonologiya*, 2022, no. 32, iss. 5, pp. 716–727. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-716-727
- Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Андреева С.А., Исаева Е.И., Колодяжная Л.В., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Отличия спектров РНК интерферонов и интерферон-индуцируемого гена MX1 при гриппозной и аденовирусной инфекциях // Иммунология. 2018. Т. 39. № 5–6. С. 290–293. [Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Andreeva S.A., Isaeva E.I., Kolodyazhnaya L.V., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Features of RNA spectra of interferons and interferon-induced gene MX1 for infections of humans with influenza and adenoviruses. *Immunologiya = Immunologiya*, 2018, vol. 39, no. 5–6, pp. 290–293. (In Russ.)] doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-290-293
- Патент № 2657808 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета: № 2017124353; заявлено 10.07.2017; опубликовано: 15.06.2018 / Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Патентообладатели: Оспельникова Татьяна Петровна, Колодяжная Лариса Васильевна. 11 с. [Patent No.2657808 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/48 (2006.01). Method for determining production of interferons as congenital immunity parameters. No. 2017124353; application: 10.07.2017; date of publication 15.06.2018 / Ospelnikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Yu., Ershov F.I. Proprietors: Ospelnikova Tatyana Petrovna, Kolodyazhnaya Larisa Vasilevna. 11 p.]
- Adamczyk B., Morawiec N., Arendarczyk M., Baran M., Wierzbiicki K., Sowa P. Multiple sclerosis immunomodulatory therapies tested for effectiveness in COVID-19. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2021, vol. 55, iss. 4, pp. 357–368. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0051
- Gao Y.H., Guan W.J., Xu G., Lin Z.Y., Tang Y., Lin Z.M., Gao Y., Li H.M., Zhong N.S., Zhang G.J., Chen R.C. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest*, 2015, vol. 147, no. 6, pp. 1635–1643. doi: 10.1378/chest.14-1961
- Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014, vol. 14, no. 1, pp. 36–49. doi: 10.1038/nri3581

10. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons — induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell. Host Microbe.*, 2020, vol. 27, no. 6, pp. 870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008
11. Pierce C.A., Preston-Hurlburt P., Dai Y., Aschner C.B., Cheshenko N., Galen B., Garforth S.J., Herrera N.G., Jangra R.K., Morano N.C., Orner E., Sy S., Chandran K., Dziura J., Almo S.C., Ring A., Keller M.J., Herold K.C., Herold B.C. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci. Transl. Med.*, 2020, vol. 12, no. 564: eabd5487. doi: 10.1126/scitranslmed.abd5487
12. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- $\lambda$  orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, vol. 19, no. 10, pp. 614–625. doi: 10.1038/s41577-019-0182-z
13. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., Wang Z.H., Tebbutt S.J., Kollmann T.R., Fish E.N. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front.s Immunol.*, 2020, no. 11: 1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061
14. Van Reeth K. Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Vet. Microbiol.*, 2000, vol. 74, no. 1–2, pp. 109–116. doi: 10.1016/S0378-1135(00)00171-1
15. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

**Авторы:**

**Оспельникова Т.П.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией интерферонов ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; старший научный сотрудник лаборатории цитокинов ФГБНУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;

**Свитич О.А.**, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

**Ершов Ф.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия.

**Authors:**

**Ospelnikova T.P.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Interferon Laboratory, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Cytokines Laboratory, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Svitich O.A.**, DSc (Medicine), Professor of RAS, RAS Corresponding Member, Director of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

**Ershov F.I.**, RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 03.04.2024  
Отправлена на доработку 06.04.2024  
Принята к печати 06.04.2024

Received 03.04.2024  
Revision received 06.04.2024  
Accepted 06.04.2024