

# ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ РЕКТАЛЬНЫХ *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ SARS-CoV-2



И.Н. Исакова-Сивак<sup>1</sup>, Е.А. Степанова<sup>1</sup>, Л.Г. Руденко<sup>1</sup>, М.С. Бартов<sup>2</sup>,  
Е.Н. Выжлова<sup>2</sup>, В.В. Малиновская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

**Резюме.** В 2020–2021 гг. мир охватила пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Низкий охват населения вакцинацией против COVID-19 и отсутствие коллективного иммунитета приводят к необходимости поиска эффективного и безопасного этиотропного средства лечения. Лекарственные препараты для лечения COVID-19, одобренные на момент написания статьи, имеют ряд ограничений, связанных с условиями их применения и/или категорией популяции. В этой ситуации перспективным средством могут стать интерферон-содержащие препараты, широко применяемые в России и странах СНГ для профилактики и лечения вирусных инфекционных заболеваний, в частности ОРВИ и гриппа. Цель данного исследования — подтвердить *in vitro* противовирусную активность лекарственного препарата ВИФЕРОН®, содержащего рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b (IFN $\alpha$ -2b), в отношении SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Культуру клеток Vero CCL-81 заражали штаммом hCoV-19/StPetersburg-R113524VR4/2020 в дозах 10 TCID<sub>50</sub> или 100 TCID<sub>50</sub> на лунку. Вирус-ингибирующее действие IFN $\alpha$ -2b, экстрагированного из препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) в формах выпуска 150 000 МЕ и 3 000 000 МЕ, оценивали методом qRT-PCR на сроках 24 ч и 48 ч после внесения вируса к клеткам в двух режимах, имитирующих профилактическое (за 24 ч до заражения) и терапевтическое (через 2 ч после заражения) применение препаратов. **Результаты.** IFN $\alpha$ -2b, экстрагированный из препарата ВИФЕРОН® в лекарственной форме «суппозитории ректальные», в концентрациях 800, 400, 200, 100 и 50 МЕ/мл показал высокую биологическую активность, выражающуюся в ингибировании репликации штамма SARS-CoV-2 в обеих заражающих дозах как при оценке через 24 ч, так и через 48 ч после инфицирования клеток. «Профилактическая» схема применения была более эффективной в сравнении с «терапевтической». При профилактической схеме применения инфекционный титр вируса под действием IFN $\alpha$ -2b в концентрации 800 МЕ/мл снижался более чем на 3 lg TCID<sub>50</sub> при учете через 24 ч после инфицирования и на 5–6 lg TCID<sub>50</sub> при учете через 48 ч. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения лекарственного препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции в клинической практике.

**Ключевые слова:** ВИФЕРОН®, интерферон альфа, COVID-19, SARS-CoV-2, Vero, *in vitro*.

## Адрес для переписки:

Бартов Михаил Сергеевич  
123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18,  
ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи  
Минздрава России.  
Тел.: 8 910 002-29-52. E-mail: mike.bartov@gmail.com

## Contacts:

Michael S. Bartov  
123098, Russian Federation, Moscow, Gamaleya str., 18,  
N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology  
and Microbiology.  
Phone: +7 910 002-29-52. E-mail: mike.bartov@gmail.com

## Для цитирования:

Исакова-Сивак И.Н., Степанова Е.А., Руденко Л.Г., Бартов М.С.,  
Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Противовирусная активность  
препарата ВИФЕРОН® в форме суппозиторий ректальных *in vitro*  
в отношении SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1.  
С. 142–148. doi: 10.15789/2220-7619-IVA-1708

## Citation:

Isakova-Sivak I.N., Stepanova E.A., Rudenko L.G., Bartov M.S., Vyzhlova E.N.,  
Malinovskaya V.V. In vitro antiviral activity of VIFERON® rectal suppositories  
against SARS-CoV-2 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya  
i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 142–148. doi: 10.15789/2220-7619-  
IVA-1708

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «ФЕРОН».  
The work was financially supported by FERON LLC.

**IN VITRO ANTIVIRAL ACTIVITY OF VIFERON® RECTAL SUPPOSITORIES AGAINST SARS-CoV-2**Isakova-Sivak I.N.<sup>a</sup>, Stepanova E.A.<sup>a</sup>, Rudenko L.G.<sup>a</sup>, Bartov M.S.<sup>b</sup>, Vyzhlova E.N.<sup>b</sup>, Malinovskaya V.V.<sup>b</sup><sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation<sup>b</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** In 2020–2021, the world was engulfed by the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus. The low population coverage with vaccination against COVID-19 and the lack of herd immunity result in the need to find an effective and safe etiotropic treatment. Medicinal agents for treatment of COVID-19, approved while preparing this publication, have several limitations related to the conditions of their use and/or population category. In this situation, interferon-containing drugs widely used in Russia and the CIS for prevention and treatment of viral infectious diseases, i.e. ARVI and influenza, may hold promise. This study aims to confirm *in vitro* antiviral activity against SARS-CoV-2 for the preparation VIFERON® containing recombinant human interferon alpha-2b (IFN $\alpha$ -2b). **Materials and methods.** Vero CCL-81 cells were infected with hCoV-19/StPetersburg-RH3524VR4/2020 strain of SARS-CoV-2 at doses of 10 TCID<sub>50</sub> or 100 TCID<sub>50</sub> per well. The suppressive effect of IFN $\alpha$ -2b, extracted from VIFERON® in dosage form of rectal suppositories, was evaluated by qRT-PCR at 24 h and 48 h after the infection of cells in two schemes, simulating preventive (24 h before infection) and therapeutic (2 h after infection) use of drugs. **Results.** IFN $\alpha$ -2b at concentrations of 800, 400, 200, 100 and 50 IU/ml, extracted from rectal suppositories of VIFERON®, showed high biological activity, displayed as inhibition of SARS-CoV-2 strain replication in both infectious doses evaluated either at 24 h or at 48 h after cell infection. The “preventive” vs. “therapeutic” scheme was found to be more effective. In the “preventive” scheme the virus titre decreased by more than 3 lg TCID<sub>50</sub> at 24 hours post-infection and by 5–6 lg TCID<sub>50</sub> at 48 hours post-infection after administration of 800 IU/ml IFN $\alpha$ -2b. **Conclusion.** The study results evidence that VIFERON® in dosage form of rectal suppositories may be promising for prevention and treatment of new coronavirus infection in clinical practice.

**Key words:** VIFERON®, interferon alpha, COVID-19, SARS-CoV-2, Vero, *in vitro*.

## Введение

В конце 2019 г. человечество столкнулось со штаммом коронавируса SARS-CoV-2, который стал причиной заболевания, названного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и впоследствии получившего статус пандемии [6, 20, 21]. По состоянию на 12.03.2021 в мире насчитывалось 118,6 млн случаев COVID-19, из них 2,6 млн со смертельным исходом [7]. Распространенность SARS-CoV-2 и схожесть путей его передачи с другими вирусами, вызывающими острые респираторные инфекции (ОРВИ), может привести к тому, что COVID-19 станет сезонным заболеванием [2]. В ряде стран течение заболевания уже приобрело волнообразный характер [11, 13, 17]. Учитывая эти тенденции и сложности глобальной вакцинации населения [4], поиск эффективного средства терапии по-прежнему актуален.

Интерфероны (IFN) давно применяются для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ благодаря их противовирусному и иммуномодулирующему действию [3, 10]. Показано, что IFN $\alpha$ -2b способен ингибировать *in vitro* репликацию генотипически близкого к SARS-CoV-2 коронавируса SARS-CoV [5, 18]. По сообщениям ряда авторов, SARS-CoV-2 чувствительнее к действию IFN I типа, чем SARS-CoV [14, 15]. В исследованиях *in vitro* показана чувствительность SARS-CoV-2 к интерферонам III типа (IFN $\lambda$ ), однако отсутствие на рынке коммерческих препаратов IFN $\lambda$  не позволяет использовать полученные результаты в широ-

кой практике [9]. Данные о высокой противовирусной активности человеческих рекомбинантных интерферонов альфа (IFN $\alpha$ -1b, IFN $\alpha$ -2a и IFN $\alpha$ -2b), широко используемых в клинической практике, позволяют считать их более перспективными кандидатами для лечения COVID-19 [12, 16].

Цель настоящей работы — подтвердить активность лекарственного препарата ВИФЕРОН®, содержащего человеческий рекомбинантный IFN $\alpha$ -2b, против коронавируса SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

**Культура клеток и их культивирование.** Оценку вирус-ингибирующего действия препаратов проводили на перевиваемой линии клеток почки африканской зеленой мартышки Vero (ATCC CCL-81™). Культивирование клеток Vero осуществляли путем их пересева во флаконы T-75 (Orange Scientific, Бельгия) один раз в 3–4 дня при использовании раствора Трипсина–Версена (1:1) (ООО «Биолот», Россия). После отслаивания клеток с поверхности во флакон добавляли ростовую среду DMEM (Capricorn Scientific, Германия), содержащую 10% сыворотки эмбрионов коров (FBS) и 1× раствор антибиотика-антимикотика Gibco™ Anti-Anti (Thermo Fisher Scientific, США) до концентрации около 0,5–1,0 × 10<sup>6</sup> клеток на 1 мл взвеси. Клетки рассевали на 96-луночные планшеты (Eppendorf, Германия) в посевной дозе 2 × 10<sup>4</sup> клеток на лунку в объеме среды 150 мкл. Монослой клеток в лунках планшета формировался в течение 24 ч в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

**Штамм вируса и его разведение.** Для инфицирования клеток использовали вирус SARS-CoV-2, штамм hCoV-19/StPetersburg-R113524VR4/2020 (GISAID: EPI\_ISL\_507291). Штамм был выделен сотрудниками ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева в 2020 г. на территории Санкт-Петербурга и передан в коллекцию вирусов отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ Институт экспериментальной медицины (ФГБНУ ИЭМ). Для заражения исходный вирус-содержащий раствор разводили до  $1 \times 10^2$  и  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/мл, что соответствовало дозам 10 и 100 TCID<sub>50</sub> на лунку. Экспериментальная работа с вирусом SARS-CoV-2 проводилась в лаборатории 3-го уровня биологической безопасности (BSL-3) вирусологического лабораторного комплекса ФГБНУ ИЭМ.

**Тестируемые препараты.** В работе исследовали вирус-ингибирующую активность лекарственного препарата ВИФЕРОН® (ООО «ФЕРОН», Россия) и субстанцию интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного безметионинового (ООО «ФАРМАПАРК», Россия):

- группа 1 — ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, 150 000 МЕ;
- группа 2 — ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, 3 000 000 МЕ;
- группа 3 — интерферон альфа-2b, субстанция-раствор (специфическая активность  $3,8 \times 10^8$  МЕ/мл).

Для исследования на культуре клеток из суппозиторий экстрагировали IFN $\alpha$ -2b и готовили стоковый раствор с концентрацией 8000 МЕ/мл. Из раствора субстанции IFN $\alpha$ -2b аналогично готовили стоковый раствор с той же концентрацией. Далее полученные стоковые растворы последовательно разводили поддерживающей питательной средой (ППС) (DMEM + антибиотик-антимикотик + 2% FBS + 10 мМ НЕПЕС [Thermo Fisher Scientific, США]) до конечной концентрации IFN $\alpha$ -2b 800, 400, 200, 100 и 50 МЕ/мл.

**Схема внесения препаратов в культуру клеток.** В работе исследовали две схемы, «профилактическую» и «терапевтическую», отличающиеся временем внесения препаратов по отношению к моменту инфицирования клеток вирусом. Учет вирус-ингибирующего действия препаратов оценивали через 24 ч и через 48 ч после заражения клеток вирусом.

При «профилактической» схеме препараты добавляли за 24 ч до внесения вируса. Из четырех 96-луночных планшетов со сформированным монослоем клеток удаляли ростовую среду, вносили идентичные концентрации испытуемых растворов в объеме 100 мкл в триплекатах и инкубировали в течение 24 ч. После этого препараты удаляли и к клеткам добавляли вирус в дозе 10 TCID<sub>50</sub> (2 планшета) или 100

TCID<sub>50</sub> (2 планшета). В опытные лунки добавляли по 100 мкл соответствующего разведения вируса, в контрольные лунки — ППС без вируса и далее инкубировали планшеты при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч. Затем инокулят удаляли и добавляли к клеткам 150 мкл ППС. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

При «терапевтической» схеме препараты добавляли через 2 ч после внесения вируса. Из четырех 96-луночных планшетов со сформированным монослоем клеток удаляли ростовую среду, вносили 100 мкл разведения вируса в инфицирующей дозе 10 или 100 TCID<sub>50</sub> по описанной выше схеме. Клетки инкубировали с вирусом при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч. Затем разведение вируса удаляли и вносили приготовленные испытуемые растворы препаратов с концентрациями от 800 до 50 МЕ/мл в объеме 150 мкл на лунку в триплекатах.

**Учет результатов.** В каждой схеме внесения IFN $\alpha$ -2b для каждой инфицирующей дозы вируса оценку вирусного титра проводили через 24 ч и 48 ч после инфицирования методом qRT-PCR по Wang M. [19]. В качестве референс-контроля использовали образец вируса SARS-CoV-2 с титром  $5 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/мл. Для выделения РНК применяли «Набор для выделения РНК из клеток животных/бактерий, мазка/соскоба эпителиальных клеток, вирусов на колонках» (ООО «Биолабмикс», Россия). Постановку реакции qRT-PCR проводили с использованием набора OneTube RT-PCR SYBR (ЗАО «Евроген», Россия) в амплификаторе QuantStudio 1 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Чувствительность метода составила 50 TCID<sub>50</sub>/мл.

**Обработка и анализ данных.** Для проведения сравнительного статистического анализа данных использовали GraphPad Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США). Различия принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты qRT-PCR сравнивали между группами с помощью двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA. Различия между экспериментальными группами и контролем выявляли в апостериорном тесте Даннета. Для построения графиков титров вируса данные логарифмировали и представляли в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (SE).

## Результаты

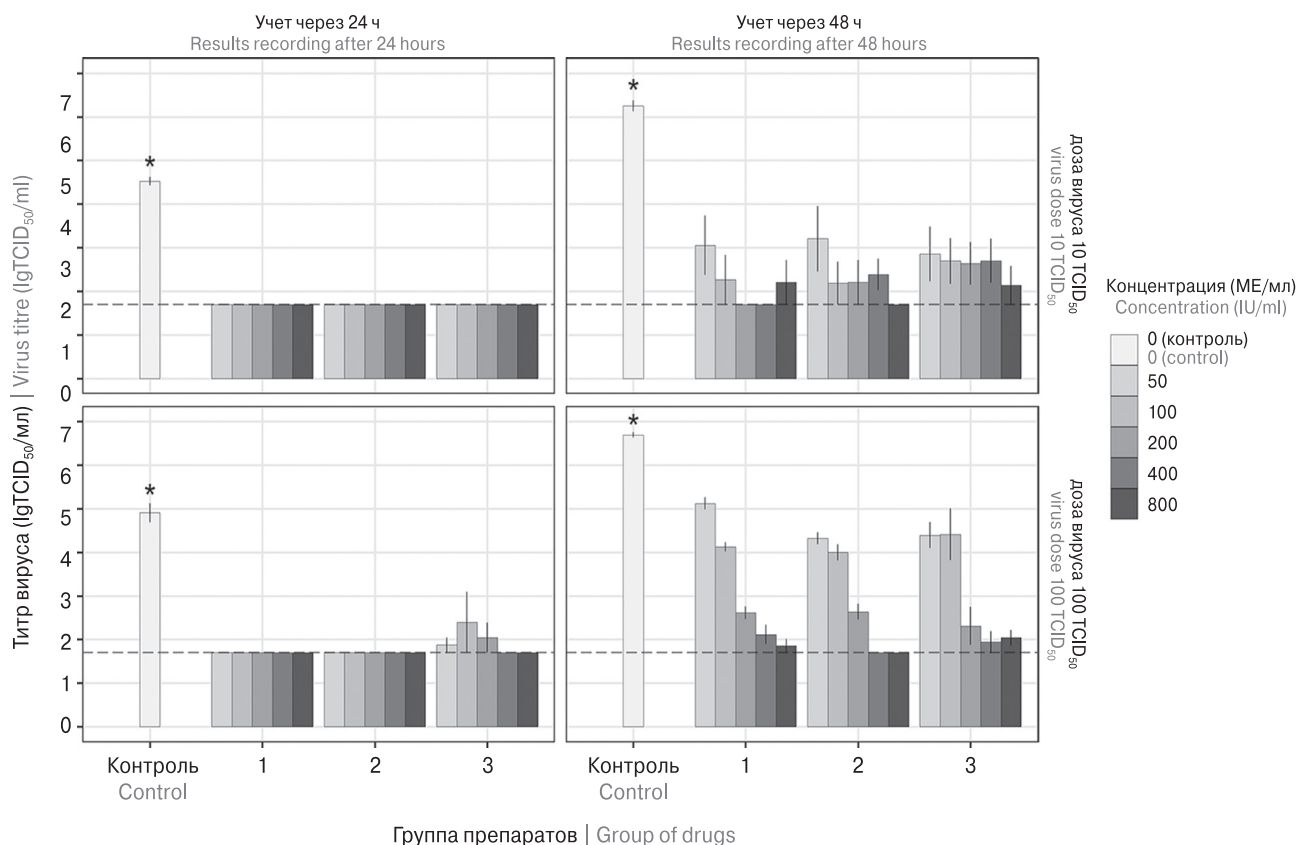
Принцип оценки вирус-ингибирующей активности тестируемых препаратов IFN $\alpha$ -2b основан на выявлении снижения титра вируса под воздействием исследуемых препаратов в культуре клеток. На рис. 1 и 2 представлены результаты оценки титра вируса SARS-CoV-2 в контрольных лунках на культуре клеток, не обработанных препаратами IFN $\alpha$ -2b, и результаты, полу-

ченные на культуре клеток под воздействием IFN $\alpha$ -2b в различных концентрациях.

**Противовирусная активность при «профилактической» схеме.** Результаты оценки вирусингибирующего действия тестируемых препаратов IFN $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, и субстанция IFN $\alpha$ -2b) при внесении за 24 ч до заражения SARS-CoV-2 представлены на рис. 1.

При заражающей дозе вируса 10 TCID<sub>50</sub> при оценке через 24 ч после инфицирования все тестируемые препараты, включая субстанцию IFN $\alpha$ -2b во всех концентрациях от 50 до 800 МЕ/мл, ингибировали репликацию вируса в клетках вплоть до предела чувствительности метода. Через 48 ч после инфицирования дозой 10 TCID<sub>50</sub> в лунках планшета наблюдали небольшое количество РНК вируса, но на не-

сколько порядков ниже, чем в контрольных лунках. Аналогичным образом практически полное ингибирование вируса наблюдали при заражающей дозе 100 TCID<sub>50</sub> при оценке через 24 ч после инфицирования. Анализ результатов через 48 ч после заражения клеток дозой 100 TCID<sub>50</sub> позволил установить дозозависимые эффекты тестируемых препаратов: наибольшая концентрация IFN $\alpha$ -2b обладала более выраженной активностью, а концентрация 50 МЕ/мл снижала инфекционную активность вируса на 1,5 порядка (в 15 раз). Причем максимальная концентрация IFN $\alpha$ -2b, равная 800 МЕ/мл, позволила практически полностью ингибировать репликацию вируса в клетках вплоть до предела чувствительности метода. Разницы в активности препаратов IFN $\alpha$ -2b и субстанции IFN $\alpha$ -2b не выявлено.



**Рисунок 1. Инфекционная активность вируса SARS-CoV-2 в зависимости от группы и концентрации препаратов, дозы вируса и времени учета результатов при обработке за 24 ч до заражения**

Figure 1. Infectious activity of the SARS-CoV-2 related to the group and drug concentration, virus dose and time points after therapeutic exposure 24 hours before infection

**Примечания.** Группы препаратов: контроль — вирус без внесения препаратов, группа 1 — IFN $\alpha$ -2b, экстрагированный из ВИФЕРОНА® в форме суппозиторий ректальных 150 000 МЕ; группа 2 — IFN $\alpha$ -2b, экстрагированный из ВИФЕРОНА® в форме суппозиторий ректальных 3 000 000 МЕ; группа 3 — субстанция IFN $\alpha$ -2b. Условные обозначения: М — высота столбцов, SE — отрезки, \* — отличие от контроля ( $p < 0,05$ ), пунктирная линия — чувствительность qRT-PCR.

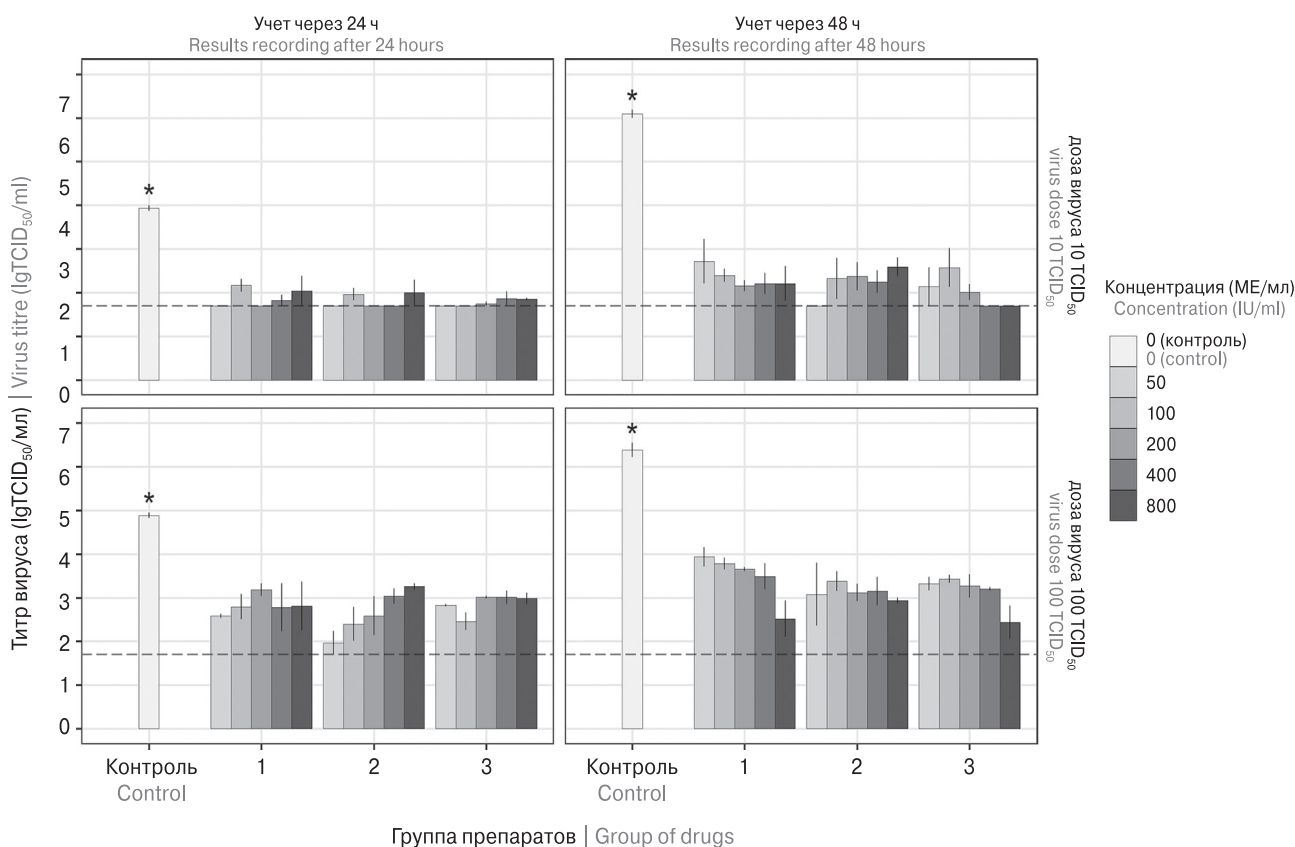
Notes. Groups of drugs: control — virus without drug administration, group 1 — IFN $\alpha$ -2b extracted from VIFERON® rectal suppositories 150 000 IU; group 2 — IFN $\alpha$ -2b extracted from VIFERON® rectal suppositories 3 000 000 IU; group 3 — substance of IFN $\alpha$ -2b. Symbols: M — column height, SE — line segments, \* — difference from the control ( $p < 0.05$ ), dashed line — qRT-PCR sensitivity.



**Противовирусная активность при «терапевтической» схеме.** Результаты оценки вирус-ингибирующего действия тестируемых препаратов IFN $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные, и субстанция IFN $\alpha$ -2b) при внесении через 2 ч после заражения SARS-CoV-2 представлены на рис. 2.

При исследовании вирус-ингибирующей активности препаратов IFN $\alpha$ -2b при внесении через 2 ч после заражения культуры клеток вирусом SARS-CoV-2 наблюдали снижение инфекционной дозы вируса при учете через 24 ч и через 48 ч после заражения. При инфицировании дозой 10 TCID<sub>50</sub> при учете через 24 ч после заражения наблюдали практически полное подавление вирусной активности на грани чувствительности метода для всех препаратов и всех исследуемых концентраций. При учете

через 48 ч после заражения дозой 10 TCID<sub>50</sub> наблюдали снижение активности для меньших концентраций при сохранении практически полного ингибирования активности вируса для максимальных концентраций 800 МЕ/мл. При исследовании дозы вируса 100 TCID<sub>50</sub> при учете через 24 ч после инфицирования наблюдали ингибирование активности вируса для всего исследуемого диапазона концентраций, выявленная разница между отдельными концентрациями, скорее всего, носит случайный характер. При оценке через 48 ч после заражения дозой 100 TCID<sub>50</sub> также установлена концентрационная зависимость проявляемого противовирусного эффекта: для меньших концентраций выявлено снижение инфекционной дозы вируса на 2–2,5 порядка (в 100–150 раз). Для максимальной концентрации 800 МЕ/мл



**Рисунок 2. Инфекционная активность вируса SARS-CoV-2 в зависимости от группы и концентрации препаратов, дозы вируса и времени учета результатов при обработке через 2 ч после заражения**  
Figure 2. Infectious activity of the SARS-CoV-2 related to the group and drug concentration, virus dose and time points after drug administration at 2 hours post-infection

**Примечания.** Группы препаратов: контроль — вирус без внесения препаратов, группа 1 — IFN $\alpha$ -2b, экстрагированный из ВИФЕРОНА<sup>®</sup> в форме суппозитория ректального 150 000 МЕ; группа 2 — IFN $\alpha$ -2b, экстрагированный из ВИФЕРОНА<sup>®</sup> в форме суппозитория ректального 3 000 000 МЕ; группа 3 — субстанция IFN $\alpha$ -2b. Условные обозначения: М — высота столбцов, SE — отрезки, \* — отличие от контроля ( $p < 0,05$ ), пунктирная линия — чувствительность qRT-PCR.

Notes. Groups of drugs: control — virus without drug administration, group 1 — IFN $\alpha$ -2b extracted from VIFERON<sup>®</sup> rectal suppositories 150 000 IU; group 2 — IFN $\alpha$ -2b extracted from VIFERON<sup>®</sup> rectal suppositories 3 000 000 IU; group 3 — substance of IFN $\alpha$ -2b. Symbols: M — column height, SE — line segments, \* — difference from the control ( $p < 0.05$ ), dashed line — qRT-PCR sensitivity.

отмечен максимальный противовирусный эффект, выраженный в снижении инфекционной дозы вируса более чем на 3 порядка (более чем в 1000 раз). Разницы в активности препаратов IFN $\alpha$ -2b и субстанции IFN $\alpha$ -2b не выявлено.

## Обсуждение

В настоящей работе изучалось вирусингибирующее действие *in vitro* препарата ВИФЕРОН®, содержащего человеческий рекомбинантный IFN $\alpha$ -2b, и субстанции IFN $\alpha$ -2b в отношении коронавируса SARS-CoV-2. В качестве тест-системы использовалась перевиваемая линия клеток Vero-CCL-81, чувствительная к действию IFN, но не способная самостоятельно его продуцировать [8].

По результатам исследования показана существенная вирусингибирующая активность IFN $\alpha$ -2b во всех исследованных концентрациях независимо от схемы внесения препаратов. Разницы в противовирусной активности готовой лекарственной формы IFN $\alpha$ -2b ВИФЕРОНА® (суппозитории ректальные) и субстанции IFN $\alpha$ -2b не выявлено. При использовании дозы вируса 100 TCID<sub>50</sub> и внесении препаратов по «профилактической» схеме за 24 ч до инфицирования при учете результатов через 48 ч после внесения вируса показан дозозависимый эффект подавления вирусной репродукции: концентрация 800 МЕ/мл практически полностью ингибировала вирусную активность, а концентрации 50–100 МЕ/мл позволяли только незначительно снизить активность вируса. При заражении клеток вирусом в меньшей дозе, 10 TCID<sub>50</sub>, все тестируемые объекты даже в наименьшей концентрации 50 МЕ/мл подавляли репродукцию SARS-CoV-2 более чем в 1000 раз, что указывает на их высокую противовирусную активность и согласуется с данными других авторов [12, 15].

Выявленная дозозависимая вирусингибирующая активность у тестируемых препаратов IFN $\alpha$ -2b может свидетельствовать о различных эффективных дозах, которые могут быть использованы для терапии и профилактики. На основании полученных данных можно рекомендовать использовать более высокие дозы препаратов IFN $\alpha$ -2b в случае повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2: например, в случае непосредственного контакта с больным SARS-CoV-2 или в случае посещения общественных мест.

Рост титра вируса в обработанных IFN $\alpha$ -2b лунках планшета через 48 ч после инфицирования свидетельствует об окончании противовирусного действия IFN $\alpha$ -2b и обосновывает его повторное введение. С точки зрения клинического применения это означает необходимость применения IFN $\alpha$ -2b-содержащих препаратов не реже одного раза в сутки для поддержания эффективной концентрации и проявления необходимого эффекта.

## Заключение

Положительные результаты исследования противовирусной активности IFN $\alpha$ -2b, экстрагированного из готовой лекарственной формы препарата ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные), делают перспективным его применение в клинической практике для профилактики и лечения COVID-19. Сообщается об успешном опыте применения препарата для профилактики среди медицинских работников, контактирующих с больными COVID-19 [1].

## Благодарности

Авторы выражают признательность коллективу ООО «ИДКИ» за подготовку стоковых растворов и общую координацию работ.

## Список литературы/References

1. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., Купченко А.Н., Яцышина С.Б., Краснова С.В., Малиновская В.В., Акимкин В.Г. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b в условиях пандемии COVID-19 // *Лечащий врач*. 2020. Т. 12, № 23. С. 56–60. [Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Mannanova I.V., Kupchenko A.N., Yatsyshina S.B., Krasnova S.V., Malynovskaya V.V., Akimkin V.G. Preventive efficacy of interferon alpha-2b in the COVID-19 pandemic. *Lechaschy vrach = Attending Physician*, 2020, vol. 12, no. 23, pp. 56–60. (In Russ.)] doi: 10.26295/OS.2020.29.66.011
2. Audi A., AlIbrahim M., Kaddoura M., Hijazi G., Yassine H.M., Zaraket H. Seasonality of respiratory viral infections: will COVID-19 follow suit? *Front. Public Health*, 2020, vol. 8: 567184. doi: 10.3389/fpubh.2020.567184
3. Beilharz M.W., Cummins M.J., Bennett A.L., Cummins J.M. Oromucosal administration of interferon to humans. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, vol. 3, no. 2, pp. 323–344. doi: 10.3390/ph3020323
4. Burki T.K. Challenges in the rollout of COVID-19 vaccines worldwide. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. e42–e43. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00129-6
5. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet*, 2003, vol. 362, no. 9380, pp. 293–294. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13973-6
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 2020, vol. 5, no. 4, pp. 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
7. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

8. Desmyter J., Melnick J.L., Rawls W.E. Defectiveness of interferon production and of rubella virus interference in a line of african green monkey kidney cells (Vero). *J. Virol.*, 1968, vol. 2, no. 10, pp. 955–961. doi: 10.1128/JVI.2.10.955-961.1968
9. Felgenhauer U., Schoen A., Gad H.H., Hartmann R., Schaubmar A.R., Failing K., Drosten C., Weber F. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J. Biol. Chem.*, 2020, vol. 295, no. 41, pp. 13958–13964. doi: 10.1074/jbc.AC120.013788
10. Gao L., Yu S., Chen Q., Duan Z., Zhou J., Mao C., Yu D., Zhu W., Nie J., Hou Y. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 28, pp. 4445–4451. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062
11. Graichen H. What is the difference between the first and the second/third wave of COVID-19? — German perspective. *J. Orthop.*, 2021, vol. 24, pp. A1–A3. doi: 10.1016/j.jor.2021.01.011
12. Ianevski A., Yao R., Zusinaite E., Lello L.S., Wang S., Jo E., Yang J., Lysvand H., Løseth K., Oksenysh V., Tenson T., Windisch M.P., Poranen M., Nieminen A.I., Nordbø S.A., Fenstad M.H., Grødeland G., Aukrust P., Trøseid M., Kantele A., Merits A., Bjørås M., Kainov D.E. Synergistic interferon alpha-based drug combinations inhibit SARS-CoV-2 and other viral infections in vitro. *bioRxiv*, 2021: 2021.01.05.425331.
13. Karako K., Song P., Chen Y., Tang W., Kokudo N. Overview of the characteristics of and responses to the three waves of COVID-19 in Japan during 2020–2021. *Biosci. Trends*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.5582/bst.2021.01019
14. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., Rajsbaum R., Menachery V.D. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.*, 2020, vol. 94, no. 23: e01410–20.
15. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.*, 2020, vol. 179: 104811. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104811
16. Sallard E., Lescure F.X., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.*, 2020, vol. 178: 104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
17. Seong H., Hyun H.J., Yun J.G., Noh J.Y., Cheong H.J., Kim W.J., Song J.Y. Comparison of the second and third waves of the COVID-19 pandemic in South Korea: importance of early public health intervention. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 104, pp. 742–745. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.004
18. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 9: e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
19. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
20. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. *WHO*, 2020. 9 p.
21. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. *WHO*, 2020. 7 p.

**Авторы:**

**Исакова-Сивак И.Н.**, д.б.н., зав. лабораторией иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

**Степанова Е.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

**Руденко Л.Г.**, д.м.н., профессор, зав. отделом вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

**Бартов М.С.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;

**Выжлова Е.Н.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонов ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;

**Малиновская В.В.**, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонов ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия.

**Authors:**

**Isakova-Sivak I.N.**, PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Prevention of Viral Infections, A.A. Smorodintsev Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

**Stepanova E.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, A.A. Smorodintsev Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

**Rudenko L.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of A.A. Smorodintsev Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

**Bartov M.S.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Biologically Active Nanostructures, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Vyzhlova E.N.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Ontogenesis and Interferon System Remediation, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

**Malinovskaya V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Ontogenesis and Interferon System Remediation, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.