

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



## Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19

Оспельникова Т.П.<sup>1,4</sup>, Левицкая Д.С.<sup>1</sup>, Колодяжная Л.В.<sup>1,4</sup>, Шитова А.Д.<sup>1</sup>, Осипцов В.Н.<sup>2</sup>, Арифиллина Л.Р.<sup>1</sup>, Крюкова Н.О.<sup>3</sup>, Пахомов Д.В.<sup>1</sup>, Хромова Е.А.<sup>1</sup>, Баранова И.А.<sup>3</sup>, Чучалин А.Г.<sup>3</sup>, Костинов М.П.<sup>1</sup>, Свитич О.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», 143915, Московская область, Балашиха, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ) Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

**Введение.** Иммунопатогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 принято связывать с развитием дисбаланса в иммунном ответе на её возбудитель – вирус SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*). Это проявляется, в частности, дефицитом интерферонов (IFN) в начале заболевания с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Вирус вызывает снижение количества IFN I ( $\alpha/\beta$ ) и III типов ( $\lambda$ ); менее изучены изменения, касающиеся IFN II типа ( $\gamma$ ). В этой связи актуальным является определение функционального биологически активного IFN (интерфероновый статус) при COVID-19.

**Цель** исследования – оценка противовирусного потенциала организма посредством определения биологически активных IFN при новой коронавирусной инфекции.

**Материал и методы.** В работе использованы биологические образцы сыворотки крови пациентов с COVID-19, взятые в острую фазу (110 пациентов в 1–5 сутки болезни) и во время реабилитации (47 человек в период 1–3 мес. с момента начала заболевания). Оценка интерфероновый статус осуществлялась в соответствии с методикой, разработанной авторами и описанной ранее.

**Результаты.** В ходе эксперимента изучен IFN-статус пациентов с COVID-19 в остром периоде и в фазе постинфекционной реабилитации. Установлено, что SARS-CoV-2 вызывает выраженное угнетение биологической активности IFN I и II типов по сравнению с референтными значениями – более чем в 20 и 7 раз соответственно. На протяжении постковидного периода зарегистрировано неполное восстановление активности системы IFN, протекавшее весьма медленно. За время наблюдения не выявлено ни одного случая достижения физиологических показателей интерфероновый статус.

**Заключение.** Полученные данные по выявлению дефицита функционального биологически активного IFN подтверждают гипотезу о превалирующей роли нарушения процессов выработки IFN различных типов в иммунопатогенезе COVID-19.

**Ключевые слова:** вирус SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция COVID-19, иммунопатогенез; биологическая активность интерферонов; интерфероновый статус

**Для цитирования:** Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифиллина Л.Р., Крюкова Н.О., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Баранова И.А., Чучалин А.Г., Костинов М.П., Свитич О.А. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 142–152. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>

**Для корреспонденции:** Оспельникова Татьяна Петровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией интерферонов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» («НИИВС»), 105064, Москва, Россия. E-mail: [ospelnikovat@mail.ru](mailto:ospelnikovat@mail.ru)

**Участие авторов:** Оспельникова Т.П. – проведение экспериментов, анализ литературы и экспериментальных данных, обсуждение, написание текста и оформление статьи; Левицкая Д.С. – проведение экспериментов; Колодяжная Л.В. – проведение экспериментов; Шитова А.Д. – проведение экспериментов; Осипцов В.Н. – сбор клинического материала; Арифиллина Л.Р. – сбор клинического материала; Крюкова Н.О. – сбор клинического материала; Пахомов Д.В. – сбор клинического материала; Хромова Е.А. – сбор клинического материала; Баранова И.А. – организация сбора клинического материала, разработка критериев включения/исключения; Чучалин А.Г. – обсуждение идеи и результатов научной работы; Костинов М.П. – организация сбора клинического материала, разработка критериев включения/исключения; Свитич О.А. – анализ литературы и экспериментальных данных, обсуждение, написание текста и оформление статьи.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) по проекту (гранту) № 20-04-60450/20 с использованием материально-технической базы ЦПК (центра коллективного пользования) ФГБНУ «НИИВС» им. И.И. Мечникова.

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

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Протокол № 203 от 21 декабря 2020 г.).

Поступила 22.12.2021  
Принята в печать 14.02.2022  
Опубликована 30.04.2022

## ORIGINAL ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>

## Biological activity of interferons in the novel coronavirus infection COVID-19

Tatiana P. Ospelnikova<sup>1,4</sup>, Dina S. Levitskaya<sup>1</sup>, Larisa V. Kolodyazhnaya<sup>1,4</sup>, Anna D. Shitova<sup>1</sup>, Valery N. Osiptsov<sup>2</sup>, Lidiya R. Arifullina<sup>1</sup>, Nadezhda O. Kryukova<sup>3</sup>, Dmitry V. Pakhomov<sup>1</sup>, Ekaterina A. Khromova<sup>1</sup>, Irina A. Baranova<sup>3</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>3</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>1</sup>, Oxana A. Svitich<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>FSBHI «Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation», 143915, Moscow Region, Balashikha; Russia

<sup>3</sup>FSAEI HE Pirogov Russian National Medical University of the Ministry of the Health of Russia (Pirogov Medical University), Moscow; Russia

<sup>4</sup>National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow; Russia

**Introduction.** The immunopathogenesis of the novel coronavirus infection COVID-19 is usually associated with the development of imbalance in the immune response to its causative agent, SARS-CoV-2 virus (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*). This is manifested, in particular, by interferons' (IFNs) deficiency at the beginning of the disease followed by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines. The virus causes a decrease in IFN types I ( $\alpha/\beta$ ) and III ( $\lambda$ ) levels; changes in IFN type II ( $\gamma$ ) are less studied. In this regard, it is relevant to assess the functional bioactive IFN (interferon status) in COVID-19.

The **aim** of the study was to assess the antiviral potential of the body by testing the biologically active IFNs in COVID-19.

**Material and methods.** We used biological serum samples of COVID-19 patients taken in the acute phase (110 patients on the 1–5 days of the disease) and during rehabilitation (47 patients during 1–3 months after the disease onset). Assessment of interferon status was performed according to the technique developed by the authors and described earlier.

**Results.** The IFN status of patients with COVID-19 in the acute period and in the phase of post-infection rehabilitation was studied during the observation period. It was found that SARS-CoV-2 causes a pronounced inhibition of biological activity of IFN types I and II compared to the reference values by more than 20 and 7 times, respectively. During the post-COVID period, incomplete recovery of the IFN system activity was registered, which proceeded very slowly. No cases of reaching physiological indicators of interferon status were identified during the observation period.

**Conclusion.** The obtained data on deficiency of the functional biologically active IFN confirm the hypothesis about the predominant role of impaired IFN production of different types in the immunopathogenesis of the novel coronavirus infection.

**Key words:** SARS-CoV-2 virus; novel coronavirus infection (COVID-19), immunopathogenesis; biological activity of interferons (IFNs); biological activity titer of interferons (IFNs); IFN status

**For citation:** Ospelnikova T.P., Levitskaya D.S., Kolodyazhnaya L.V., Shitova A.D., Osiptsov V.N., Arifullina L.R., Kryukova N.O., Pakhomov D.V., Khromova E.A., Baranova I.A., Chuchalin A.G., Kostinov M.P., Svitich O.A. Biological activity of interferons in the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology)*. 2022; 67(2): 142-152. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>

**For correspondence:** Tatiana P. Ospelnikova, Ph.D. (Med.), Head of the Interferon Laboratory, FSBRI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia. E-mail: [ospelnikovat@mail.ru](mailto:ospelnikovat@mail.ru)

**Information about the authors:**

Ospelnikova T.P., <https://orcid.org/0000-0002-1580-6096>

Levitskaya D.S., <https://orcid.org/0000-0003-4316-1237>

Kolodyazhnaya L.V., <https://orcid.org/0000-0001-6725-2219>

Shitova A.D., <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>

Osiptsov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-1027-7620>

Arifullina L.R., <https://orcid.org/0000-0003-4787-324X>  
Kryukova N.O., <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>  
Pakhomov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-4073-6085>  
Khromova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>  
Baranova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>  
Chuchalin A.G., <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>  
Kostinov M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>  
Svitich O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

**Contribution.** Ospelnikova T.P. – experimental work, analysis of literature and experimental data, discussion, writing of the text and design of the article; Levitskaya D.S. – experimental work; Kolodyazhnaya L.V. – experimental work; Shitova A.D. – experimental work; Osipov V.N. – set of clinical material; Arifullina L.R. – set of clinical material; Kryukova N.O. – set of clinical material; Pakhomov D.V. – set of clinical material; Khromova E.A. – set of clinical material; Baranova I.A. – organization of the clinical material collection, development of inclusion/exclusion criteria; Chuchalin A.G. – discussion of ideas and results of the scientific work; Kostinov M.P. – organization of the clinical material collection, development of inclusion/exclusion criteria; Svitich O.A. – analysis of literature and experimental data, discussion, writing of the text and design of the article.

**Funding.** This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) for the project (grant) No. 20-04-60450/20 using the material and technical base of the collective use center, FSBR «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera».

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Medical University of the Ministry of the Health of Russia (Pirogov Medical University) (Protocol No. 203 dated December 21, 2020).

Received 22 December 2021

Accepted 14 February 2022

Published 30 April 2022

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 официально внесена в список опасных заболеваний [1]. Её распространение охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. как пандемическое [2]. В период с декабря 2021 по апрель 2022 г. во всем мире зарегистрировано повышение заболеваемости этой инфекцией, которое достигло пика в январе 2022 г. (около 3 835 853 случаев на 21 января 2022 г.) и постепенно уменьшалось до 1 170 974 новых случаев по данным на 1 апреля 2022 г. [3]. В РФ в данный период наиболее значительное повышение заболеваемости регистрировалось в феврале 2022 г. (до 202 211 новых случаев на 11 февраля 2022 г.) с уменьшением до 18 796 случаев на 1 апреля 2022 г. [3]. По данным на 23 марта 2022 г. в РФ всего зарегистрировано 17,7 млн случаев заболевания COVID-19; при этом городами, в которых регистрировалось наибольшее количество случаев, являлись Москва (2,7 млн) и Санкт-Петербург (1,5 млн) [4].

К настоящему времени не сформировалось полное понимание взаимодействия возбудителя болезни – вируса SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) и системы врождённого иммунитета организма-хозяина. Равным образом не существует единого и окончательно одобренного лечения этой инфекции. В качестве основного фактора иммунопатогенеза COVID-19 в публикациях разных исследователей рассматривается дисбаланс иммунного ответа по отношению к возбудителю с недостаточным синтезом интерферонов (ИФН, IFN) в начальном периоде болезни и с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной чрезмерно интенсивного (гиперергического) воспаления в лёгочной ткани, поражения лёгких и острого

респираторного дистресс-синдрома (acute respiratory distress syndrome, ARDS) [5–8]. В работе I.E. Galani и соавт. [6] сформулирована так называемая центральная парадигма иммунитета: при вирусных инфекциях провоспалительным реакциям обычно предшествуют IFN-опосредованные противовоспалительные процессы. Последние тем самым оптимизируют защиту макроорганизма и уменьшают побочные действия, развивающиеся вследствие инфицирования. Однако, как сообщают исследователи [6], в отношении COVID-19 эта парадигма применима не полностью. Показано, что у пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени продукция IFN I ( $\alpha$  и  $\beta$ ) и III типов ( $\lambda$ ) уменьшалась, а образование провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), интерлейкины (IL) 6 и 8 – напротив, опережало по времени синтез IFN, персистируя на протяжении длительного периода. Более того, у ряда лиц содержание провоспалительных агентов стремительно возрастало, что приводило к явлениям цитокинового шторма.

Снижение абсолютного количества IFN I ( $\alpha$  и  $\beta$ ), III типов ( $\lambda$ ) на ранней стадии COVID-19 отмечено во многих работах [5–8]. При тяжёлых формах могут определяться высокие уровни этих соединений, однако снижения вирусной нагрузки в подобных случаях не наблюдается [9]. Гораздо менее изучено изменение содержания IFN II типа ( $\gamma$ ), отвечающего за клеточный иммунитет [10]. В большинстве исследований определялось абсолютное содержание IFN разных типов в сыворотке крови [5–8]. Однако указанный параметр не всегда отражает уровень противовирусной защиты [11, 12]. В связи с этим сохраняется актуальность комплексного изучения системы IFN и биологической активности данной группы веществ в смоделированной *in vitro* системе клетка–вирус. Эти

сведения необходимы в первую очередь для оценки противовирусного потенциала макроорганизма [13].

Известно, что SARS-CoV-2 не только вызывает определённую дезорганизацию иммунологического статуса (в виде гиперпродукции медиаторов воспаления и др.), но также осуществляет ускользание от иммунного надзора посредством изменения собственного генома (в частности, гена, кодирующего S-белок). Конформационные изменения белка S позволяют вирусу избегать непосредственных взаимодействий с иммунной системой хозяина и сохранять жизнеспособность в окружающей среде продолжительное время – до нескольких суток [14]. Продемонстрировано, что внедрение SARS-CoV-2 обуславливает гиперактивацию провоспалительных факторов, повышение уровней экспрессии генов сигнальных белков с их каскадной гиперпродукцией. Активация рецепторов врождённого иммунитета инициирует каскад сигнальных путей с выработкой провоспалительных цитокинов и IFN I типа. При инфицировании коронавирусами на фоне интенсивного образования индукторов воспаления происходит снижение уровней IFN, что приводит к снижению защитных способностей организма на фоне деструкции собственных тканей [15]. Так, имеющаяся на сегодняшний день информация свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 способен проникать не только в клетки эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [16, 17], но и в клетки пищевода, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также в эндотелий сосудов и макрофаги. Новый коронавирус ингибирует экспрессию клеточных генов (в т.ч. генов врождённого иммунитета) [18], оказывает негативное влияние на систему IFN. При этом полностью блокируется трансляция рецепторов RIG-I (рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, ген-I-подобные рецепторы; *retinoic acid inducible gene-I-like receptors, RLRs*) и IFN-стимулированных генов (*interferon-stimulated genes, ISGs*) *in vitro* [15, 18]. Результатом является отсутствие индукции экспрессии цитокинов (включая IFN I типа, необходимый для противовирусной защиты) Т-хелперами 1 типа (Th1). Данная цепочка необходимых сигналов отражает механизм снижения противовирусного ответа макроорганизма на инфекцию.

Целью настоящего исследования являлась оценка интерферонового статуса у пациентов в острой стадии COVID-19 и в постковидном (реабилитационном) периоде.

### Материал и методы

**Клиническая характеристика пациентов.** В работе использовали биоматериал в виде образцов цельной крови от 157 пациентов 2 групп: 1 группа – 110 пациентов с острой фазой COVID-19 среднетяжёлого течения, 2 группа – 47 пациентов в периоде реабилитации (постковидном).

Клинические базы исследования: 1 группы – ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»

(начальник – полковник медицинской службы, заслуженный врач РФ В.И. Губань); 2 группы – ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» (главный врач – доктор мед. наук А.В. Мищенко; руководители – академик РАН А.Г. Чучалин, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета И.А. Баранова).

Критерии исключения из исследовательского протокола были следующими:

- сопутствующие и хронические заболевания (лёгочные – муковисцидоз, абсцесс лёгких, эмпиема плевры, активный туберкулез; внелёгочные – застойная сердечная недостаточность, острая/хроническая печёночная недостаточность, острая/хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек), злокачественные образования, иммунодефициты различной этиологии);
- наличие в анамнезе положительной реакции на антигены ВИЧ-инфекции (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus*), гепатитов В (*Hepadnaviridae: Orthohepadnavirus: Hepatitis B virus*) и С (*Flaviviridae: Hepacivirus: Hepatitis C virus*);
- наличие иных (подтверждённых лабораторными методами) острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в протокол;
- применение (в течение свыше 14 сут) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов на протяжении 6 мес., предшествовавших исследованию;
- протекающая беременность или лактация.

Всем пациентам с новой коронавирусной инфекцией проводили комплексное клиническое обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, пульсоксиметрию и лабораторные тесты на наличие РНК (антигена) SARS-CoV-2, определение уровня антител IgM и IgG к данному возбудителю.

Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Протокол № 203 от 21 декабря 2020 г.).

### Методики исследования

**Биологическую активность интерферонов** (IFN-статус) определяли *in vitro* микрометодом по разработанной авторами методике [13]. В экспериментах использовали цельную гепаринизированную кровь пациентов. Оценивали следующие параметры: циркулирующий (сывороточный) IFN; уровень продукции IFN I типа ( $\alpha/\beta$ ) лейкоцитами при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла (*Paramyxoviridae: Avulavirus: Newcastle Disease Virus*) (NDV), штамм «Канзас»; уровень продукции IFN типа II ( $\gamma$ ) лейкоцитами при индукции их митогеном – фитогемагглютинином (ФГА) (ООО «Компания «ПанЭко», Россия); уровень продукции спонтанного IFN *in vitro*. За титр IFN принимали величину, обратную разведению, при котором задерживается деструкция монослоя клеток от внесённого тест-вируса энцефаломиокардита

(Picornaviridae: *Cardiovirus: Encephalomyocarditis virus*) (EMC) или везикулярного стоматита (*Rhabdoviridae: Vesiculovirus: Vesicular stomatitis virus*) (VSV), т.е. то максимальное разведение, при котором наблюдается 100% защита монослоя клеток Vero от цитопатогенного действия (ЦПД) тест-вируса.

Учёт 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 –  $\geq 64$ , сывороточного IFN  $\leq 2-8$  и спонтанно продуцируемого –  $< 2$  ТБА.

Статистическую обработку показателей проводили с использованием программного обеспечения Biostat. Определяли среднее арифметическое ( $M$ ), стандартную ошибку среднего арифметического ( $m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Нами исследованы образцы крови от 110 пациентов в остром периоде COVID-19 (среднетяжёлая форма), находившихся в условиях стационара, и 47 человек в фазе реабилитации, переболевших ранее – в срок от 1 до 9 мес. (в основном 1–3 мес., 31 человек (66%)) от начала заболевания. У всех включённых в исследование с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в остром периоде зарегистрировано осложнение в виде документированной вирусной пневмонии среднетяжёлого (КТ-2) или тяжёлого течения (КТ-3). В табл. 1 представлена сравнительная характеристика пациентов в острой фазе болезни и в период реабилитации.

Всем участникам протокола выполнена клинико-функциональная и лабораторная диагностика с верификацией диагноза. На основании рентгенологических и КТ-данных определена степень пора-

жения лёгочной ткани. Установлены и зафиксированы показатели оксигенации крови [19]. Нормальные значения этого параметра составляют в большинстве случаев от 94 до 96%, но могут достигать 99–100%. В группе пациентов, находившихся в острой фазе ( $n = 110$ ), зарегистрированы низкие показатели сатурации. Так, у 62 человек (56,4%) они были равны 84–90%, у 48 (43,6%) – 91–93%. Как известно, низкая сатурация отражает гипоксию, т.е. кислородную недостаточность, при которой деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем не обеспечивает доставку к клеткам кислорода для окислительно-восстановительных реакций. Поэтому гипоксическое состояние может быстро привести к необратимым процессам на уровне клеток, тканей, органов и систем, наблюдаемым при тяжёлых формах COVID-19. Следует отметить, что показатели сатурации у обследуемых в постковидном периоде находились в пределах физиологической нормы (табл. 1).

Отмечено, что тяжёлые случаи COVID-19 ассоциируются с существенным повышением СОЭ по сравнению с нетяжёлым течением, что отражает более выраженную воспалительную реакцию и экспрессию белков острой фазы [20]. Данное наблюдение согласуется с полученными нами результатами (табл. 1).

Кроме того, в ходе работы определены уровни биологически активных IFN I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови [13]. Эти данные отражают степень угнетения противовирусного иммунитета (табл. 2).

Рис. 1 наглядно демонстрирует степени недостаточности системы IFN I и II типов при COVID-19 в острой стадии и в постковидном периоде.

Из табл. 2 и рис. 1 видно, что в 1 группе (острый период заболевания) практически у всех пациентов выявлено значительное угнетение биологической активности IFN I и II типов, которое можно отнести к выраженной недостаточности 3 и 4 степени. Более того, часть исследуемых продемонстрировали глубокий дефицит (следовые количества) этих веществ: 67 человек (60,9%) – 4 степени по продукции IFN I типа и 40 (36,4%) – II типа. На протяжении острой стадии зарегистрировано повышение содержания биологически активного сывороточного IFN у 12 пациентов

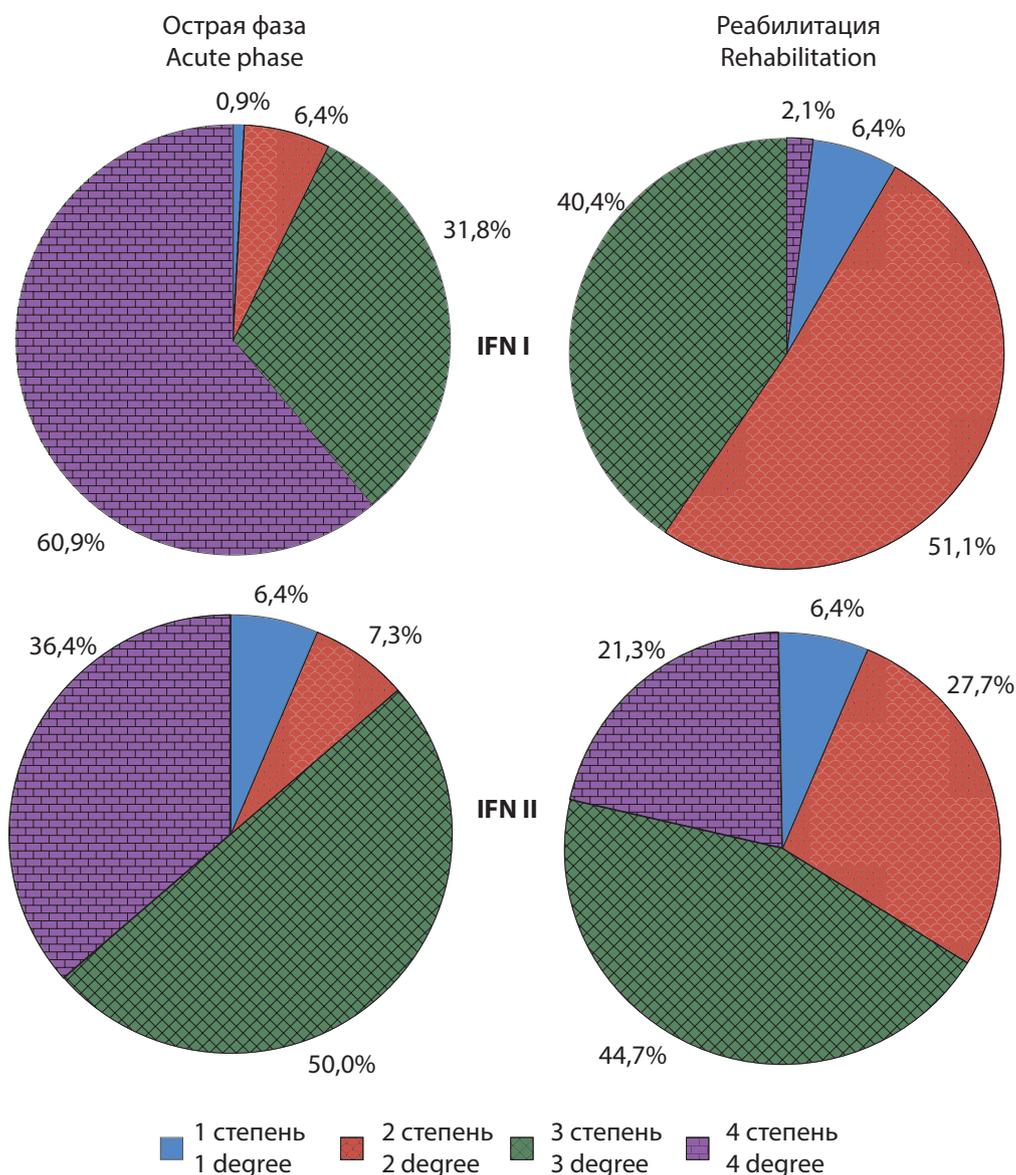
Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в острой фазе и в период реабилитации новой коронавирусной инфекции  
Table 1. Comparative characteristics of patients in the acute phase and during the rehabilitation period of the novel coronavirus infection

Параметры Parameters	Острая фаза Acute phase	Период реабилитации Rehabilitation period
Количество пациентов (абсолютное/%) Number of patients (absolute/percentage)	110 (100)	47 (100)
Количество мужчин/женщин (абсолютное/%) Number of male/female (absolute/percentage)	75 (68,2)/35 (31,8)	5 (10,6)/42 (89,4)
Возраст, мужчины/женщины (лет) Age, male/female (years)	43,5 $\pm$ 11,6/46,8 $\pm$ 8,7	43,0 $\pm$ 23,3/44,1 $\pm$ 15,2
Сатурация (%) Saturation (percentage)	88,5 $\pm$ 4,5	97,1 $\pm$ 1,4
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч) Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	25,6 $\pm$ 12,5	8,22 $\pm$ 6,90

**Таблица 2. Результаты оценки интерферонов статуса у пациентов в острой стадии новой коронавирусной инфекции и в постковидном периоде**

**Table 2. Results of interferon status assessing in patients in the acute stage of the novel coronavirus infection and in the post-COVID period**

Степени недостаточности IFN I и II типов Degrees of IFN types I and II deficiency		Количество обследованных (абсолютное/%) Number of patients (absolute/percentage)	
		Острый период Acute period (n = 110)	Период реабилитации Rehabilitation period (n = 47)
1	IFN I ( $\alpha/\beta$ ) (320 > 640)	1 (0,9)	3 (6,4)
	IFN II ( $\gamma$ ) (32 > 64)	7 (6,4)	3 (6,4)
2	IFN I ( $\alpha/\beta$ ) (80 > 320)	7 (6,4)	24 (51,1)
	IFN II ( $\gamma$ ) (16 > 32)	8 (7,3)	13 (27,7)
3	IFN I ( $\alpha/\beta$ ) (20 > 80)	35 (31,8)	19 (40,4)
	IFN I ( $\gamma$ ) (4 > 16)	55 (50,0)	21 (44,7)
4	IFN I ( $\alpha/\beta$ ) ( $\leq 20$ )	67 (60,9)	1 (2,1)
	IFN II ( $\gamma$ ) ( $\leq 4$ )	40 (36,4)	10 (21,3)



**Рис. 1. Показатели биологически активных интерферонов I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, в острой стадии новой коронавирусной инфекции и в постковидном периоде.**

**Fig. 1. Indicators of biologically active interferons types I and II produced by blood leukocytes in the acute stage of the novel coronavirus infection and in the post-COVID period.**

(10,9%). Обращает внимание выявленное токсическое воздействие сыворотки на культуру клеток у 20 больных (18,2%), что может быть обусловлено присутствием гиперактивных воспалительных субстанций. Наконец, в 4 (3,6%) пробах неиндуцированной крови *in vitro* обнаружено наличие спонтанного IFN, не образующегося в физиологических условиях.

Течение постковидного периода отличалось менее выраженной степенью угнетения противовирусной активности (табл. 2, рис. 1). В ходе реабилитации (группа 2) имелась тенденция к восстановлению активности IFN I и II типов по сравнению с острой стадией болезни с преобладанием значений, соответствовавших 2 и 3 степени недостаточности интерфероновой системы. Так, 2 степень недостаточности биологически активного IFN отмечена у 51,1% (I типа) и 27,7% пациентов (II типа); 3 степень – у 40,4% (I типа) и 44,7% (II типа). Однако у 21,3% обследованных сохранялось угнетение  $\gamma$ -звена системы IFN 4 степени без тенденции к восстановлению на указанный период времени (1–3 мес) в фазе реабилитации. На протяжении этого временного отрезка повышенные уровни биологически активного IFN в сыворотке крови зарегистрированы у 10 лиц (21,3%). Кроме того, в 2 (4,3%) образцах неиндуцированной крови *in vitro* также присутствовал спонтанный IFN. Токсического действия сыворотки на клеточную культуру в постковидный период не отмечено.

Перенесшие COVID-19 были представлены в протоколе преимущественно пациентами с лёгкой формой заболевания, у 34% больных отмечалось среднетяжёлое течение. Важно подчеркнуть, что в сроки от 1 до 7 мес. после заболевания имела место лишь тенденция к восстановлению показателей интерферонового статуса, что свидетельствует о необходимости более длительного временного промежутка для достижения физиологических значений.

На рис. 2 графически представлены значения ТБА IFN в остром ( $p < 0,05$ ) и реабилитационном пери-

одах COVID-19 ( $p < 0,05$ ) в сравнении с референтными величинами и с аналогичными данными при гриппе A/H1N1 (*Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Influenza A virus*). На протяжении постковидного периода значения биологической активности IFN сравнимы с полученными нами ранее аналогичными величинами в острый период гриппа H1N1 (Т.П. Оспельникова, неопубликованные данные), также демонстрирующими уменьшение показателей активности в несколько раз.

При COVID-19 имеет место существенно более значительное снижение данного параметра, отражающее степень поражения вирусом SARS-CoV-2 системы IFN как естественной противовирусной защиты организма. Можно видеть, что в острой стадии заболевания значения ТБА для IFN I типа кратно отличаются от референтных: при нижней границе нормы в 640 ТБА средние значения составили  $< 32$  (резкое угнетение в  $\geq 20$  раз). По IFN II типа при нижней границе нормы 64 ТБА отмечено снижение в 7,3 раза.

В табл. 3 отражены средние показатели IFN-статуса при COVID-19 на разных стадиях течения болезни, а также при гриппе A/H1N1.

Полученные результаты наглядно демонстрируют степень угнетения биологически активного IFN I и II типов при COVID-19 (особенно в острой фазе заболевания) по сравнению с референтными значениями.

### Обсуждение

Основываясь на данных настоящего исследования, можно заключить, что SARS-CoV-2 обладает способностью не только снижать абсолютное количество IFN I и II типов в сыворотке крови, как это описано ранее [5–8], или индуцировать высокие уровни IFN I при тяжёлых формах инфекции без снижения вирусной нагрузки [9], но и вызывать снижение функционального состояния интерфероновой системы в виде резкого угнетения её биологической активности. Последнее относится к IFN как I ( $\alpha/\beta$ ), так и II типа ( $\gamma$ ),

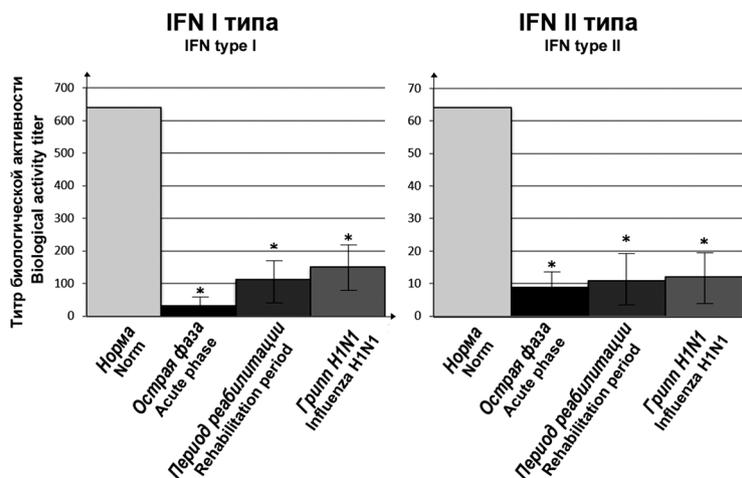


Рис. 2. Показатели биологической активности интерферонов I и II типов при новой коронавирусной инфекции в сравнении с гриппом.

Fig. 2. Indicators of biological activity of interferons type I and II in the novel coronavirus infection in comparison with the influenza.

**Таблица 3. Особенности снижения биологической активности интерферонов при остром течении и в период реабилитации новой коронавирусной инфекции в сравнении с референтными данными и аналогичными показателями при гриппе А/Н1N1 (средние значения)****Table 3. Features of the decrease in the biological activity of interferons in the acute course and during the rehabilitation period of the novel coronavirus infection in comparison with the reference data and with the case of influenza A/H1N1 (mean values)**

	IFN I типа, ТБА IFN type I, BAT	Снижение* Decrease*	IFN II типа, ТБА IFN type II, BAT	Снижение* Decrease*
Норма Norm	640	–	64,0	–
Острая фаза Acute phase	32	20,0	8,8	7,3
Реабилитация Rehabilitation	113	5,7	10,9	5,9
Грипп А/Н1N1 Influenza A/H1N1	150	4,3	12,0	5,3

**Примечание.** \* величина показывает, во сколько раз значение биологической активности ниже референтного показателя и соответствующего показателя при гриппе; ТБА – титр биологической активности.

**Note.** \* the value shows by how many times the value of biological activity is lower than the reference data and the corresponding data for influenza; BAT, biological activity titer.

ответственному за клеточный иммунитет; его супрессия оказывается столь же выраженной, как и IFN I. Указанный факт свидетельствует о том, что рассматриваемый инфекционный агент поражает все уровни интерферогенеза, а не только IFN I и III типов с их преимущественным противовирусным действием.

Угнетение активности IFN в острой фазе новой коронавирусной инфекции отличается от иммунопатологической картины при гриппе А/Н1N1: 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 (табл. 3).

В постковидный период (в данной работе период наблюдения от начала заболевания составил преимущественно от 1 до 3 мес.) происходило постепенное восстановление интерфероновой активности. Этот процесс протекает крайне медленно; по нашим данным, функциональная биологическая активность не восстановилась до нормальных значений ни у одного пациента, перенесшего COVID-19. При этом восстановление IFN-γ осуществляется медленнее, чем IFN I типа, и репарация иммунной системы в целом требует значительного времени (рис. 2).

Отмечено, что при новой коронавирусной инфекции развивается несбалансированный иммунный ответ на вирус с недостаточным синтезом IFN в начале заболевания и последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что служит причиной активного воспаления в легочной ткани [5–8]. Показано также, что при тяжёлых формах этого заболевания наблюдаются высокие уровни IFN без снижения вирусной нагрузки [2, 9]. Среди патогенетических механизмов COVID-19 важная роль принадлежит нарушениям регуляции иммунных реакций, индуцированных IFN I: несостоятельность раннего ответа с участием этих соединений коррелирует с тяжестью течения болезни [21]. Это согласуется с полученными нами результатами относительно глубокой недостаточности биологически активных IFN I и II в биопробах сыворотки лиц, перенесших инфекцию в среднетяжёлой и тяжё-

лой формах. Известно, что действие IFN на ранних стадиях патологического процесса связано с противовирусной защитой, но позднее может приобретать провоспалительную направленность. Возможно, подобный эффект обусловлен IFN-индуцированной активацией рецептора SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) – в эпителии дыхательных путей. Кроме того, хотя патогенные коронавирусы блокируют передачу опосредуемых IFN сигналов, они могут активно стимулировать другие провоспалительные пути, способствующие прогрессированию возникающих нарушений. В частности, белки NSP9 и NSP10 SARS-CoV-2 обладают способностью индуцировать продукцию IL-6 и IL-8, что вносит вклад в развитие цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 [21].

С начала пандемии и до настоящего времени не существует общепринятого противокоронавирусного лечения. У многих заболевание протекает тяжело, осложняясь выраженной дыхательной недостаточностью [22, 23]. Ввиду схожих патогенетических механизмов воспаления при рассеянном склерозе (РС) и COVID-19 иммуномодулирующие препараты, зарегистрированные для лечения РС (IFN-β, финголимод, лефлуномид), проходят клинические испытания при вызванной SARS-CoV-2 инфекции [24]. Во многом благодаря тому, что IFN занимают ведущее место среди медиаторов противовирусного иммунитета [25, 26], терапевтические средства на их основе имеют преимущество перед другими противовирусными препаратами, обладая биологической активностью в отношении практически всех вирусов и запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков [27]. В дополнение к этому на уровне организма IFN вызывает стимуляцию процессов врождённого и приобретённого противовирусного иммунитета, формируя единую защитную реакцию против вирусных агентов. Выраженность естественного противовирусного ответа может быть усилена применением иммуноактивных (иммуотропных) препаратов (иммуномодуля-

торов, индукторов IFN) для увеличения индукции IFN-опосредованного ответа [2].

Ряд исследователей отмечают, что у лиц с умеренно выраженными симптомами COVID-19 при применении IFN- $\alpha$ 2b или сочетания IFN с арбидолом происходили индукция образования IFN и активация фагоцитов [28]. При комплексной терапии с включением IFN определялось существенное снижение уровней и С-реактивного белка (СРБ) и IL-6. Рост продукции последнего при новой коронавирусной инфекции иногда ассоциируют с развитием ARDS, поэтому возможно применение IFN $\alpha$ -2b наряду с блокированием IL-6 моноклональными антителами. Ограничение воспалительной реакции в лёгочной ткани у пациентов с COVID-19 предотвращает полиорганную патологию [28, 29].

При тяжёлых формах COVID-19 основные патологические процессы развиваются вследствие нарушения регуляции иммунных факторов как на клеточном, так и на молекулярном уровнях. Опосредуемый IFN I и III типа ответ является существенной частью первой линии защиты организма от проникновения вирусов и активируется в результате адекватного распознавания инфекции врождёнными механизмами иммунной системы. Однако при COVID-19 отмечается множественная органическая патология: поражения респираторного тракта, нарушения гемостаза с развитием ДВС-синдрома (диссеминированного свёртывания крови) и геморрагического шока, внелёгочные поражения – желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и т.п., а также дисрегуляция иммунной системы вплоть до возникновения цитокинового шторма. Эти проявления связаны как с прямым токсическим действием вируса на различные органы и системы, так и с блокированием естественной противовирусной защиты макроорганизма.

X. Lei и соавт. [5] показали, что SARS-CoV-2 вызывает явные, но отсроченные ответы, опосредуемые IFN I типа. Путём скрининга 23 вирусных протеиновых структур исследователи обнаружили, что белки SARS-CoV-2, такие как NSP1, -3, -12, -13, -14, ORF3, ORF6, а также белок М ингибируют вирусиндуцированную активацию промотора IFN- $\beta$ , тогда как протеины S и NSP2 оказывают противоположный эффект. Дальнейший анализ даёт основания полагать, что ORF6 ингибирует как продукцию IFN типа I, так и последующую передачу связанных с ним сигналов, а С-концевой участок ORF6 является важным для антагонистического действия последнего [5]. Работы С. J. Neufeldt и соавт. (2020) продемонстрировали, что подавление SARS-CoV-2 системы IFN (вероятно, через NSP3 на IRF3 – interferon regulatory factor 3, регуляторный фактор интерферона 3) эффективно регулирует воспалительные реакции через путь cGAS-STING, коррелируя с иммунопатиями, вызванными нарушением интерфероновой регуляции. Такая дисрегуляция усугубляется при тяжёлом течении COVID-19 [30, 31].

Как правило, SARS-CoV-2 кодирует вирусные белки, которые предназначены для уклонения от врождённого распознавания механизмами, опосредованными

PRRs (рецепторами распознавания образов; pattern recognition receptors). SARS-CoV (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) и другие коронавирусы реплицируются внутри двойных мембранных везикул для предотвращения активации промежуточными продуктами репликации двухцепочечных РНК с участием RLRs (RIG-like receptors, RIG-I-подобные рецепторы) [32]. Неструктурный белок 14 (NSP14) SARS-CoV обладает активностью, которая способна имитировать данную кэп-структуру на вирусной РНК [33]. В свою очередь, NSP16 дополнительно модифицирует этот кэп за уже счёт собственной активности, позволяя вирусу эффективно уклоняться от распознавания рецепторами MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5; белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы). SARS-CoV с мутированным NSP16 демонстрирует пониженную вирулентность, зависящую от восприятия MDA5 [34]. Таким образом, NSP16 имеет решающее значение для изменения врождённого противовирусного ответа при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Merbecovirus*). Белки NSP16 SARS-CoV-2 и SARS-CoV имеют 92% гомологии аминокислотной последовательности. Это позволяет предположить, что данная стратегия уклонения от защитных систем хозяина, вероятно, сохраняется в новых вирусных штаммах [35].

### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают гипотезу о преобладающей роли вызванного вирусом SARS-CoV-2 нарушения интерферогенеза в иммунопатогенетических механизмах COVID-19. Научная новизна работы заключается в возможности оценки потенциала противовирусной защиты организма против новых форм вируса, что открывает перспективы лечения новой коронавирусной инфекции препаратами IFN и аналогичными иммуноактивными средствами. IFN I и III типов определяют клеточное состояние устойчивости к вирусам, а также активируют адаптивные противовирусные ответы. Введение иммуномодулирующих препаратов при COVID-19 может привести к потенциальному положительному эффекту, связанному с их противовоспалительными и противовирусными свойствами. В этой связи необходимо отчётливое понимание баланса противовирусных и воспалительных программ врождённого иммунитета, которые могут иметь важное значение для разработки эффективных биомаркёров и препаратов при диагностике и лечении COVID-19.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». М.; 2020.
2. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 870–8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
3. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: <https://>

- github.com/CSSEGISandData/COVID-19 (accessed 2 April 2022).
4. Coronavirus (COVID-19) confirmed cases, new cases, recoveries, and deaths in Russia as of March 23, 2022, by federal subject. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1102935/coronavirus-cases-by-region-in-russia/> (accessed 2 April 2022).
  5. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z., et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3810. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
  6. Galani I.E., Rovina N., Lampropoulou V., Triantafyllia V., Manioudaki M., Pavlos E., et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat. Immunol.* 2021; 22(1): 32–40. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00840-x>
  7. Felgenhauer U., Schoen A., Gad H.H., Hartmann R., Schaubmar A.R., Failing K., et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(41): 13958–64. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013788>
  8. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A., et al. Antiviral activity of type I, II, and III interferons counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020; 11(5): e01928-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01928-20>
  9. Wei L., Ming S., Zou B., Wu Y., Hong Z., Li Z., et al. Viral Invasion and Type I Interferon Response Characterize the Immunophenotypes During Covid-19 Infection. *SSRN Journal.* 2020. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3564998> Available at: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3564998](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3564998) (accessed December 16, 2021).
  10. 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. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>
  11. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2019; (3): 91–9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99>
  12. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Андреева С.А., Исаева Е.И., Колодяжная Л.В., Колобухина Л.В., и др. Отличия спектров РНК интерферонов и интерферон-индуцируемого гена MX1 при гриппозной и аденовирусной инфекциях. *Иммунология.* 2018; 39(5-6): 290–3. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-290-293>
  13. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета. Патент РФ №2657808; 2018. [https://i.moscow/patents/RU2657808C1\\_20180615](https://i.moscow/patents/RU2657808C1_20180615) (accessed December 16, 2021).
  14. Cai Y., Zhang J., Xiao T., Peng H., Sterling S.M., Walsh R.M. Jr., et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science.* 2020; 369(6511): 1586–92. <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>
  15. Thoms M., Buschauer R., Ameisemeier M., Koepeke L., Denk T., Hirschenberger M., et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6508): 1249–55. <https://doi.org/10.1126/science.abc8665>
  16. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
  17. Bullerdiak J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma.* 2020; 257(3): 619–20. <https://doi.org/10.1007/s00709-020-01506-z>
  18. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 453–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>
  19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). Available at: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19)
  20. Lapić I., Rogić D., Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1146–8. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0620>
  21. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
  22. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.* 2020; 12(4): 7–22. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>
  23. Ершов Ф.И. *Хронология пандемии COVID-19.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
  24. Adamczyk B., Morawiec N., Arendarczyk M., Baran M., Wierzbicki K., Sowa P., et al. Multiple sclerosis immunomodulatory therapies tested for effectiveness in COVID-19. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021; 55(4): 357–68. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0051>
  25. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14(1): 36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>
  26. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon-λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(10): 614–25. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0182-z>
  27. Оспельникова Т.П., Исаева Е.И., Колодяжная Л.В., Козулина И.С., Андреева С.А., Полосков В.В., и др. Противовирусная активность препаратов интерферона бета-1а. *Вопросы вирусологии.* 2015; 60(6): 24–8.
  28. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
  29. Pinto D., Park Y.J., Beltramello M., Walls A.C., Tortorici M.A., Bianchi S., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020; 583(7815): 290–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>
  30. Neufeldt C.J., Cerikan B., Cortese M., Frankish J., Lee J.Y., Plociennikowska A., et al. SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-κB. *Commun. Biol.* 2022; 5(1): 45. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02983-5>
  31. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., Ahn J.Y., Choi S.J., Lee H., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5(49): eabd1554. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554>
  32. Stertz S., Reichelt M., Spiegel M., Kuri T., Martínez-Sobrido L., García-Sastre A., et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology.* 2007; 361(2): 304–15. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.11.027>
  33. Chen Y., Cai H., Pan J., Xiang N., Tien P., Ahola T., et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 3484–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808790106>
  34. Menachery V.D., Yount B.L. Jr., Jossel L., Gralinski L.E., Scobey T., Agnihothram S., et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 20-o-methyltransferase activity. *J. Virol.* 2014; 88(8): 4251–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.03571-13>
  35. Lokugamage K.G., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V.D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>

## REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation № 66 «On Amendments to the list of diseases that pose a danger to others». Moscow; 2020. (in Russian)
2. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(6): 870–8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
3. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> (accessed 2 April 2022).
4. Coronavirus (COVID-19) confirmed cases, new cases, recoveries, and deaths in Russia as of March 23, 2022, by federal subject. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1102935/coronavirus-cases-by-region-in-russia/> (accessed 2 April 2022).

5. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z., et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3810. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
6. Galani I.E., Rovina N., Lampropoulou V., Triantafyllia V., Manioudaki M., Pavlos E., et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat. Immunol.* 2021; 22(1): 32–40. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00840-x>
7. Felgenhauer U., Schoen A., Gad H.H., Hartmann R., Schaubmar A.R., Failing K., et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(41): 13958–64. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013788>
8. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A., et al. Antiviral activity of type I, II, and III interferons counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020; 11(5): e01928-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01928-20>
9. Wei L., Ming S., Zou B., Wu Y., Hong Z., Li Z., et al. Viral Invasion and Type I Interferon Response Characterize the Immunophenotypes During Covid-19 Infection. *SSRN Journal.* 2020. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3564998> Available at: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3564998](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3564998) (accessed December 16, 2021).
10. Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Voprosy virusologii.* 2021; 66(1) 47–54. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24> (in Russian)
11. Ershov F.I., Ospelnikova T.P., Narovlyanskiy A.N. Interferon status as a method of determination of nonspecific biomarkers of human immunopathology [Interferonovyy status kak metod opredeleniya nespetsificheskikh biomarkerov immunopatologii cheloveka]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; (3): 91–9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99> (in Russian)
12. Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Andreeva S.A., Isaeva E.I., Kolodyazhnaya L.V., Kolobukhina L.V., et al. Features of RNA spectra of interferons and interferon-induced gene MX1 for infections of humans with influenza and adenoviruses [Otlichiya spektrov RNK interferonov i interferon-indutsiruemogo gena MX1 pri gripoznoy i adenovirusnoy infektsiyakh]. *Immunologiya.* 2018; 39(5-6): 290–3. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-290-293> (in Russian)
13. Ospelnikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Yu., Ershov F.I. A method for determining the production of interferons as parameters of innate immunity [Sposob opredeleniya produktsii interferonov kak parametrov vrozhdennogo immuniteta]. Patent RF № 2657808; 2018. [https://i.moscow/patents/RU2657808C1\\_20180615](https://i.moscow/patents/RU2657808C1_20180615) (in Russian) (accessed December 16, 2021).
14. Cai Y., Zhang J., Xiao T., Peng H., Sterling S.M., Walsh R.M. Jr., et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science.* 2020; 369(6511): 1586–92. <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>
15. Thoms M., Buschauer R., Ameismeier M., Koepke L., Denk T., Hirschenberger M., et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6508): 1249–55. <https://doi.org/10.1126/science.abc8665>
16. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
17. Bullerdick J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma.* 2020; 257(3): 619–20. <https://doi.org/10.1007/s00709-020-01506-z>
18. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 453–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>
19. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». 11 (07.05.2021). Available at: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19) (in Russian)
20. Lapić I., Rogić D., Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1146–8. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0620>
21. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
22. Simbirsev A.S. Immunopathogenesis and perspectives for immunotherapy of coronavirus infection [Immunopatogenez i perspektivy immunoterapii koronavirusnoy infektsii]. *VICH-infektsiya i immunosupressiya.* 2020; 12(4): 7–22. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22> (in Russian)
23. Ershov F.I. *Chronology of the COVID-19 Pandemic [Khronologiya pandemii COVID-19]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)
24. Adamczyk B., Morawiec N., Arendarczyk M., Baran M., Wierzbicki K., Sowa P., et al. Multiple sclerosis immunomodulatory therapies tested for effectiveness in COVID-19. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021; 55(4): 357–68. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0051>
25. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14(1): 36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>
26. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon-λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(10): 614–25. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0182-z>
27. Ospelnikova T.P., Isaeva E.I., Kolodyazhnaya L.V., Kozulina I.S., Andreeva S.A., Poloskov V.V., et al. Antiviral activity of the interferon beta 1a [Protivovirusnaya aktivnost' preparatov interferona beta-1a]. *Voprosy virusologii.* 2015; 60(6): 24–8. (in Russian)
28. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
29. Pinto D., Park Y.J., Beltramello M., Walls A.C., Tortorici M.A., Bianchi S., et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020; 583(7815): 290–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>
30. Neufeldt C.J., Cerikan B., Cortese M., Frankish J., Lee J.Y., Plociennikowska A., et al. SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-κB. *Commun. Biol.* 2022; 5(1): 45. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02983-5>
31. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., Ahn J.Y., Choi S.J., Lee H., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5(49): eabd1554. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554>
32. Stertz S., Reichelt M., Spiegel M., Kuri T., Martínez-Sobrido L., García-Sastre A., et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology.* 2007; 361(2): 304–15. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.11.027>
33. Chen Y., Cai H., Pan J., Xiang N., Tien P., Ahola T., et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 3484–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808790106>
34. Menachery V.D., Yount B.L. Jr., Josset L., Gralinski L.E., Scobey T., Agnihothram S., et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 20-o-methyltransferase activity. *J. Virol.* 2014; 88(8): 4251–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.03571-13>
35. Lokugamage K.G., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V.D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>