

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-103>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



Проблема применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*)

Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, Россия

К концу 2021 г. в мире зарегистрировано около 200 исследований по изучению влияния интерферонов (ИФН, IFN) на заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) и её течение, при этом количество таких работ неуклонно возрастает. В настоящем обзоре рассмотрены основные вопросы применения препаратов IFN при этом заболевании.

Поиск литературы проводился по базам данных PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, PИИЦ, а также в базе препринтов Google Scholar с использованием доступных поисковых запросов «MeSH для коронавируса», «SARS-CoV-2», «препараты IFN», «COVID-19».

Следует считать показанным раннее назначение интерферонотерапии (в первые 5 сут поступления пациента) в случаях лёгкого и среднетяжёлого течения COVID-19, чтобы воспользоваться узким окном терапевтического воздействия IFN. Для контроля и подавления репликации возбудителя требуется лечение препаратами этого класса и другими эффективными противовирусными средствами, ингибирующими репродукцию SARS-CoV-2 и индуцирующими ряд интерферон-стимулированных генов (interferon-stimulated genes, ISG), продукты экспрессии которых контролируют противовирусную активность и запускают механизмы элиминации патогена. IFN I типа (IFN-I) проявляют мощные провоспалительные свойства и активируют широкий спектр клеток различных типов, реагирующих на стимуляцию этими молекулами и внедрение вируса. В то же время IFN-III обеспечивают местный противовирусный иммунитет на слизистых оболочках, не приводя к развитию сильного системного провоспалительного ответа, присущего IFN-I.

Использование препаратов IFN в терапии новой коронавирусной инфекции требует осторожного и дифференцированного подхода, так как в тяжёлых случаях они способны усугублять вирусный патогенез, обуславливая чрезмерную интенсивность воспалительных реакций. Уникальные биологические свойства веществ этого класса позволяют рассматривать их в качестве терапевтических средств с большим потенциалом применения у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: обзор; интерфероны (IFN) I, II, III типов; COVID-19; клинические исследования; интерферонотерапия

Для цитирования: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Проблемы применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*). *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 115-122. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-103>

Для корреспонденции: Наровлянский Александр Наумович, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитокинов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. E-mail: narovl@yandex.ru

Участие авторов: Авторы внесли равный вклад в формулировку идеи и выбор актуальной темы, определение целевой аудитории, а также в поиск, анализ, обсуждение и обобщение литературных данных. Совместно также выполнены написание, редактирование и оформление текста обзора.

Финансирование. Работа выполнена за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2022

Принята в печать 11.03.2022

Опубликована 30.04.2022

REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-103>

The problem of the use of interferons in the novel coronavirus disease COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*)

Felix I. Ershov, Alexander N. Narovlyansky

FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

By the end of 2021, about 200 studies on the effect of interferons (IFNs) on the incidence and course of the new coronavirus infection COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) have been reported worldwide, with the number of such studies steadily increasing. This review discusses the main issues of the use of IFN drugs in this disease.

The literature search was carried out in the PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, RSCI databases, as well as in the Google Scholar preprint database using the available search queries «MeSH for coronavirus», «SARS-CoV-2», «IFN drugs», and «COVID-19».

Interferon therapy is indicated for early administration (within the first 5 days of patient admission) in cases of mild to moderate COVID-19 to take advantage of the narrow therapeutic window of IFNs action. Control and suppression of viral replication requires therapy with IFNs and other effective antiviral agents that inhibit the reproduction of SARS-CoV-2 and induce several interferon-stimulated genes (ISG). Type I IFNs (IFN-I) exhibit potent pro-inflammatory properties and activate a wide variety of different cell types that respond to IFNs stimulation and pathogen entry. IFN-III confer local mucosal antiviral immunity without inducing the strong systemic pro-inflammatory responses associated with IFN-I.

The use of IFNs drugs in the therapy of new coronavirus infection requires a cautious and differentiated approach, because in severe cases they can aggravate viral pathogenesis by causing excessive intensity of inflammatory reactions. The unique biological properties of substances of this class allow us to consider them as therapeutic agents with significant potential for use in patients with COVID-19.

Key words: review; interferons (IFNs) type I, II, III; COVID-19; clinical trials; interferon therapy

For citation: Ershov F.I., Narovlyansky A.N. The problem of the use of interferons in the novel coronavirus disease COVID-19 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 115-122 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-103>

For correspondence: Alexander N. Narovlyansky, D.Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Cytokine Laboratory, FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia. E-mail: narovl@yandex.ru

Information about the authors:Narovlyansky A.N., <http://orcid.org/0000-0003-0601-7148>Ershov F.I., <http://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Contribution: The authors contributed equally to the formulation of the idea and the choice of the relevant topic, the definition of the target audience, as well as to the search, analysis, discussion, and synthesis of literature data. The writing, editing, and layout of the review text were also done jointly.

Finding. The research was funded by the State budget.

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

Received 02 February 2022

Accepted 11 March 2022

Published 30 April 2022

Интерфероны (ИФН, IFN) являются важным компонентом врождённой иммунной системы макроорганизма и отвечают за элиминацию вирусов на ранней стадии инфекционного процесса. Возбудитель новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) обладает высокой чувствительностью к ингибирующему действию IFN. Вместе с тем этот патоген приобрёл способность уклоняться от взаимодействия с системой IFN и тем самым обходить врождённый иммунный ответ, что позволило ему эффективно ре-

продуцироваться, передаваться новым хозяевам и быстро эволюционировать, формируя новые варианты.

Начиная с первой в каждой последующей версии «Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ» по профилактике, диагностике и лечению COVID-19» рекомендуется применение препаратов класса IFN для терапии и профилактики новой коронавирусной инфекции [1]. Современный фармацевтический рынок представлен десятками наименований доступных препаратов этого класса. В настоящее время существуют 2 основных

способа использования IFN в медицинской практике. Первый из них связан с введением готовых экзогенных веществ, в то время как второй – со стимуляцией образования в организме собственного (эндогенного) IFN, получаемого с помощью его индукторов (амиксин, арбидол, кагоцел, циклоферон и др.). На протяжении десятилетий эти средства успешно применяются при лечении ряда острых и хронических вирусных инфекций [2].

На сегодняшний день в большой серии скрининговых исследований показано, что из множества испытанных противовирусных препаратов именно IFN наиболее эффективно подавляют репликацию SARS-CoV-2 [3]. Проведено несколько клинических протоколов с использованием подтипов IFN I типа (IFN-I) при различных путях их введения, а также обобщены данные систематических обзоров и метаанализов.

Согласно информации, представленной в международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov [4], к концу 2021 г. зарегистрировано около 200 исследовательских работ, посвящённых изучению влияния IFN на заболеваемость и течение COVID-19. Например, L. Walz и соавт. [5] ещё в 2020 г. провели метаанализ и опубликовали обзор использования ингибиторов янус-киназы (janus kinase, JAK) и IFN-I в качестве потенциальных кандидатных препаратов для терапии COVID-19, основанного на их доказанной эффективности против заболеваний с избыточным высвобождением цитокинов и способности усиливать клиренс вирусов. Авторы провели поиск по 733 протоколам и показали, что среди получавших ингибиторы JAK существенно уменьшились шансы летального исхода (отношение шансов, ОШ 0,12; 95% доверительный интервал, ДИ: 0,03–0,39, $p = 0,0005$) и госпитализации (ОШ 0,05; 95% ДИ: 0,01–0,26, $p = 0,0005$), а также значительно возросла вероятность выписки из стационара (ОШ 22,76; 95% ДИ: 10,68–48,54, $p < 0,00001$) по сравнению с группой стандартного лечения. У лиц, которым назначались IFN-I, также значительно снизилась вероятность смерти (ОШ 0,19; 95% ДИ: 0,04–0,85, $p = 0,03$) и увеличились шансы выписки (ОШ 1,89; 95% ДИ: 1,00–3,59, $p = 0,05$). В настоящее время использование JAK-ингибиторов (барицитиниба или тофацитиниба) и интерферона альфа (IFN- α) вошло в практику лечения пациентов с COVID-19 [1] как на амбулаторном этапе при среднетяжёлом течении заболевания, так и в случае госпитализации с лёгкими/среднетяжёлыми формами COVID-19 и факторами риска тяжёлого течения при наличии патологических изменений в лёгочной ткани.

Основным условием интерферонотерапии COVID-19 должно быть своевременное применение препаратов данной группы до начала проявления симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний [6]. Ниже приведён анализ результатов клинического использования IFN различных типов.

Интерферон I типа альфа (α)

Начало использования IFN в качестве терапевтических средств относится ко времени 2 первых эпи-

демий коронавирусов – SARS-CoV (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) (2002 г.) и MERS-CoV (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Merbecovirus*) (2012 г.). В настоящее время эти препараты широко используются при COVID-19 [7–10]. A.J. Lee, A.A. Ashkar (2018) в своём обзоре убедительно показали, что противовирусные и иммуномодулирующие функции IFN имеют решающее значение в период вирусной инфекции, способствуя не только ограничению репликации возбудителя и инициации соответствующего противовирусного иммунного ответа, но и регуляции выраженности воспалительной реакции с целью ограничения повреждения тканей. Лечение IFN способно значительно ускорить выздоровление от вызываемых коронавирусами заболеваний [11]. Анализ литературных данных позволяет предположить, что динамика IFN-опосредованных антивирусных реакций может снизить вирулентность текущей вспышки COVID-19 [12]. K.G. Lokugamage и соавт. (2020) выявили наличие прямого противовирусного эффекта IFN- α в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*. Исследование продемонстрировало снижение его титра в 10 000 раз в клетках, предварительно обработанных IFN- α [13]. Q. Zhou и соавт. (2020) провели неконтролируемое клиническое исследование в группе 77 взрослых пациентов, госпитализированных с подтверждённой COVID-19, которые лечились IFN- $\alpha 2b$ (ингаляция 5 000 000 МЕ 2 раза в сут), арбидолом (200 мг 3 раза в сут) либо комбинацией IFN- $\alpha 2b$ + арбидол. Анализ применения IFN- $\alpha 2b$ для терапии больных новой коронавирусной инфекцией показал, что его назначение ускоряет очищение дыхательных путей от вируса (на ~7 сут раньше с момента появления первых симптомов) и снижает уровни биомаркёров воспаления – интерлейкина (IL) 6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ) в крови [14].

В ряде работ продемонстрировано, что SARS-CoV-2 сохраняется в инфицированном организме на протяжении ~20 сут с момента заражения, а IFN- $\alpha 2b$ сокращает это время на ~1 нед. Эффективность его действия при этом не зависит от возраста пациентов. Применение IFN- $\alpha 2b$ значительно сокращает период детекции возбудителя в верхних дыхательных путях и параллельно уменьшает длительность сохранения повышенного сыровоточного уровня воспалительных маркёров. Для препаратов IFN использовались различные пути введения (ингаляция паров, внутривенный и подкожный) [15–17]. Так, A. Pandit и соавт. (2021) изучали эффективность и безопасность пегилированного (связанного с полиэтиленгликолем, PEG) IFN- $\alpha 2b$ в сравнении со стандартным лечением у лиц со среднетяжёлой COVID-19. Авторы зарегистрировали существенное улучшение клинического статуса с 7 по 15 сут среди получавших препарат, связав этот факт с более быстрым снижением вирусной нагрузки у данного контингента по сравнению с теми, кому назначалась стандартная терапия. Различия отмечались уже на 7 сут и достигали значительной выраженности к 14 сут [18].

Представляет интерес оценка профилактической эффективности отечественного препарата Виферон

(IFN- α 2b) с антиоксидантным комплексом в составе (витамины E и C) у имевших прямые контакты с больными COVID-19 медицинских работников. Из них 75 человек принимали Виферон в течение 10 дней. Группу сравнения составили 34 сотрудника, которым препарат не назначался. Среди получавших Виферон были инфицированы в период наблюдения вирусом SARS-CoV-2 только 5,3%, в то время как в группе без профилактического курса этот показатель составил 32,4%. Полученные данные указывают на высокую профилактическую активность указанного препарата на протяжении пандемии COVID-19 [19]. Кроме того, заслуживает внимания до сих пор не нашедшее практического применения экспериментальное исследование лечения заражённых вирусом MERS-CoV обезьян (*Haplorhini*) комбинацией IFN и рибавирина. Такая терапия приводила к существенному регрессу симптомов вирусной пневмонии и проявлений дыхательной недостаточности [6]. В то же время у пациентов с тяжёлой инфекцией, вызванной MERS-CoV, назначение рибавирина и IFN- α 2a было ассоциировано со значительным улучшением выживаемости через 14 (но не через 28) сут [20].

Применение интерферона I типа у детей

В ряде исследований показано, что дети гораздо быстрее справляются с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми и у них раньше прерывается репликация вируса [21, 22]. Такие факторы, как сниженная экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), избыточная активация IFN-ассоциированного врождённого иммунного ответа и тренированный иммунитет, влияют на относительную устойчивость к этой болезни у пациентов детского возраста, однако основные механизмы патогенеза и противовирусного действия в этом случае ещё окончательно не установлены [23]. Тем не менее тактика лечения COVID-19 в данной возрастной группе описана во многих научных работах, руководствах и рекомендательных документах. В частности, согласно Методическим рекомендациям Минздрава РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей» от 24.04.2020 г., этиопатогенетическое лечение включает ряд препаратов (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, умифеновир), которые имеют ограниченные показания к применению в педиатрической практике в связи с побочными эффектами. В терапевтические схемы для детей с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19 включён рекомбинантный IFN- α 2b [24]. Считается необходимым введение высоких концентраций IFN-I, особенно в первые часы от начала заболевания, с целью элиминации и/или противодействия уклонению вируса от механизмов врождённого иммунитета [25].

J. Loske и соавт. (2021) [26] предполагают существование в детском возрасте более сильной врождённой иммунологической защиты против вирусных инфекций, позволяющей контролировать репликацию патологического агента на ранней стадии зара-

жения. У таких пациентов обнаружена высокая экспрессия патоген-распознающих рецепторов (pathogen recognition receptors, PRRs), которые опосредуют ответ IFN-I и IFN-III. Среди неинфицированных детей выявлены повышение уровня экспрессии генов *RIG-I*, *MDA5* и *LGP2*, а также увеличение количества иммунных клеток в слизистой оболочке полости носа по сравнению с вирус-инфицированными детьми. С момента обнаружения возбудителя сигнальный путь IRF3/NF- κ B вызывает экспрессию множества первичных противовирусных эффекторов и цитокинов, которые создают положительную обратную связь для дальнейшего увеличения экспрессии PRRs и, следовательно, ответа клеток организма-хозяина на присутствие вируса. Следствием этого является активация таких интерферон-стимулированных генов (interferon-stimulated genes, ISG), как *LY6E*, *IFITM2* и *BST2*. Результаты изучения транскриптома демонстрируют готовность профиля иммуноцитоплазматических клеток в верхних дыхательных путях у лиц детского возраста к контролю вирусной инфекции, в особенности вызванной SARS-CoV-2. Применение IFN *in vitro* быстро предотвращает его репликацию, в том числе при введении препарата после инфицирования клеток. Авторы считают чрезвычайно важным воспользоваться узким окном терапевтического воздействия, существующим для предотвращения репликативного процесса и наблюдаемым при этом исключительно у детей, но не у взрослых [26]. Например, об удачном опыте назначения перорального спрея с IFN- α с момента поступления ребёнка в стационар сообщили исследователи из Гуанчжоу (Китайская Народная Республика (КНР)) [27].

Согласно данным статистики, дети составляют от 5 до 7% в структуре заболевших COVID-19. По сравнению со взрослыми в детском возрасте болезнь обычно протекает относительно легко. Лишь 10% инфицированных пациентов детского возраста нуждаются в госпитализации, и только у 1% развиваются тяжёлые формы заболевания. Поэтому выбор оптимальной стратегии лечения новой коронавирусной инфекции особенно важен в практике инфекциониста-педиатра. С апреля 2020 г. на базе городской детской больницы № 1 г. Казани оказана помощь 3696 пациентам с этим заболеванием, включая 3507 детей. Доля лабораторно подтверждённых случаев COVID-19 среди поступивших детей составила 21% ($n = 736$), из них 85 были включены в исследовательский протокол для оценки эффективности комплексной терапии препаратами IFN- α 2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами. Такое лечение сокращало длительность сохранения основных клинических симптомов заболевания на 1,5–4 сут, а период элиминации вируса – на 6 сут [28].

На базе инфекционного стационара «Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» (КГБУЗ КМДКБ № 1) осуществлена оценка эффективности и безопасности препарата Виферон в 2 лекарственных формах – ректальные

суппозитории 1 000 000 МЕ/3 000 000 МЕ и гель для наружного применения 36 000 МЕ/г в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции лёгкого и среднетяжёлого течения среди детей от 1 до 17 лет. Анализ длительности симптомов COVID-19 при различных вариантах противовирусного лечения у детей возрастных групп 1–7 и 8–17 лет установил, что на фоне назначения препарата достоверно быстрее снижались продолжительность и выраженность клинических проявлений (лихорадка, интоксикация, заложенность носа, кашель, диарея). Использование препарата Виферон способствовало не только сокращению периода сохранения основных симптомов, но и более быстрой элиминации вирусных антигенов. Как показала оценка продолжительности клиренса возбудителя, уже к 10 сут терапии препаратом Виферон вирус выявлялся только у 16% детей в возрасте от 1 до 7 лет. В группе контроля таких пациентов насчитывалось 32%. К 21 сут медикаментозного воздействия в основной группе наблюдалась полная эрадикация патогена, в то время как у 7% исследуемых контрольной группы продолжал выделяться SARS-CoV-2 [29].

Интерферон I типа бета (β)

IFN-I бета (IFN-β) способен модулировать иммунный ответ на некоторые вирусные инфекции. Проводимые клинические исследования позволяют оценить эффективность IFN-β1a/1b в качестве средства дополнительной терапии к другим противовирусным препаратам при COVID-19 [30].

Установлено, что IFN-β обладает антипролиферативным, противовирусным и иммуномодулирующим действием и проявляет максимальную антиковидную активность в сравнении с другими вариантами IFN за счёт способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов [14]. Как следует из публикации P.D. Monk и соавт. (2021) [31], в 9 клинических центрах Великобритании были проведены испытания ингаляционной формы IFN-β1a у лиц, госпитализированных с COVID-19. Участие в исследовании приняли взрослые пациенты с симптомами заболевания или положительным тестом в полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, либо с наличием клинических проявлений в сочетании с положительным ПЦР-тестом. На протяжении 2 нед 50 участников получали ингаляции IFN-β1a, а другие 51 – плацебо. В первой группе отмечены более выраженное клиническое улучшение и быстрое выздоровление: к 15 сут вероятность выздоровления была в 2 раза выше по сравнению с группой плацебо, а к 28 сут – в 3 раза. На длительность периода времени до окончания госпитализации лечение не повлияло. Риск развития тяжёлого течения инфекции и летального исхода оказался сниженным на 79% в группе IFN. Всего умерли 3 участника испытания (все в группе плацебо). Y.M. Kim, E.C Shin (2021) [32] также сообщили о безопасности и эффективности ингаляционного применения IFN-β1a у пациентов с COVID-19. D. Garcia-del-Barco и соавт. (2021) [33] считают, что

раннее терапевтическое и даже профилактическое использование IFN на протяжении COVID-19 может снизить тяжесть заболевания и способствовать элиминации вируса, что, в свою очередь, позволит избежать повреждения ряда органов и смерти пациента. В то же время проведённый в ряде работ анализ терапии IFN-β1a по сравнению с контролем установил высокий риск систематической ошибки и не подтвердил различий между применением препарата и стандартным лечением в отношении общей смертности и серьёзных нежелательных явлений [34, 35].

E. Davoudi-Monfared и соавт. (2020) [36] сообщили о результатах клинических испытаний в когорте пациентов с COVID-19. По данным авторов, подкожное введение IFN-β1a было связано с более быстрым выздоровлением от тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, и снижением смертности. Эти результаты подтверждены 2 исследовательскими протоколами фазы II, в которых IFN-β применяли в комбинации с лопинавиром/ритонавиром и рибавирином [31] либо отдельно в ингаляционной форме [10].

Ряд исследователей полагают, что терапия IFN-β необходима в связи с обнаружением нарушений проведения сигнала IFN-I при COVID-19 у пациентов с тяжёлым течением [37]. С. Lucas и соавт. (2020) [38] отмечают, что только часть больных с COVID-19 демонстрируют неполноценный ответ на IFN-I. Так, среди 112 госпитализированных в больницу Pitié-Salpêtrière (Питье-Сальпетриер) (Париж, Франция) лиц с новой коронавирусной инфекцией лишь 35,7% имели уровни IFN-β в сыворотке ниже предела обнаружения. Более того, значения этого параметра были значительно выше среди пациентов, умерших до истечения 30-суточного периода, чем у выживших (в среднем 1,79 против 1,17 пг/мл; $p = 0,02$). Смертность была выше ($p = 0,01$) у пациентов (7 из 11; 63,6%) с более высокими уровнями IFN-β (0,34 пг/мл), чем среди тех, чьи показатели были ниже (15 из 61; 24,6%), а также среди имевших содержание этого вещества в сыворотке ниже предела обнаружения (11 из 40; 27,5%). Эти результаты могут быть важны для рассмотрения роли IFN-I в возникновении гипервоспаления при тяжёлых формах заболевания [39]. В связи с этим у пациентов с COVID-19 необходимо учитывать и чётко определять сроки назначения препаратов IFN-β. Как показали E. Davoudi-Monfared и соавт. (2020) [36], введение IFN на ранних этапах инфекции SARS-CoV-2 приводит к благоприятному клиническому исходу. Напротив, позднее применение (5 дней после госпитализации) ассоциировано с повышением внутрибольничной смертности, вероятнее всего, в связи с развитием обострений COVID-19-ассоциированного цитокинового шторма. Таким образом, при этом заболевании терапия IFN-β может быть не рекомендована при высоком содержании в сыворотке циркулирующего IFN-I или по истечении 5 сут от момента появления симптомов [16].

Кроме того, K. Dorgham и соавт. (2021) [40] определили у другой редкой подгруппы пациентов с тя-

жёлтой формой COVID-19 наличие нейтрализующих аутоантител к IFN- β , также способных оказывать влияние на эффективность подобной биотерапии. И наоборот, назначение IFN- β может оказаться полезным для больных с такими антителами к IFN-I, как нейтрализующие анти-IFN- α и/или анти-IFN- γ аутоантитела [41]. E. Davoudi-Monfared et al. (2020) [36] сообщают о снижении смертности в своих клинических исследованиях. Согласно их мнению, важно установление того, каким категориям пациентов лечение IFN- β способно принести наибольшую пользу. Все эти авторы выступают за осторожное и дифференцированное использование IFN- β при COVID-19.

J.P. Sosa и соавт. (2021) [42] представили обзор исследований по эффективности и безопасности IFN- β у пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. В ходе анализа 66 исследовательских протоколов получены обнадеживающие результаты включения этого вещества в традиционные схемы лечения. Показано, что назначение IFN- β сокращает общую продолжительность госпитализации и уменьшает тяжесть респираторных симптомов при добавлении к стандартной терапии. В некоторых работах продемонстрированы также уменьшение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (ОРИТ), повышение выживаемости и снижение потребности в инвазивной механической вентиляции лёгких. Сообщалось о незначительных побочных эффектах препаратов этого класса (психоневрологические симптомы и реакция гиперчувствительности).

Однако, несмотря на многообещающие итоги работы различных исследовательских групп, Национальный институт здравоохранения Соединённых Штатов Америки (США) (The National Institutes of Health, NIH) в своём документе «COVID-19 Treatment Guidelines» не рекомендуют использовать препараты IFN- β 1b в случаях тяжёлого или критического течения новой коронавирусной инфекции [41]. В рекомендациях NIH дополнительно указывается на отсутствие достаточных данных для того, чтобы рекомендовать либо не рекомендовать применение IFN- β в лечении ранней (т.е. в период до 7 сут от возникновения симптомов), лёгкой и умеренной COVID-19.

Интерферон II типа (гамма, γ)

IFN-II (IFN- γ , иммунный) активируется IL-12 и продуцируется цитотоксическими Т-клетками и Т-хелперами 1 типа (Th1). Он блокирует пролиферацию Т-хелперных клеток 2 типа (Th2). Это вещество связывается с соответствующим рецептором (IFNGR, или IFN- γ R) и действует через сигнальные пути JAK/STAT, стимулируя таким образом гамма-активированные последовательности (gamma-activated sequences, GAS) в промоторных областях ISG. В настоящее время существует ряд коммерческих препаратов рекомбинантного (r) IFN- γ 1b, таких как Имукин [44] (разрешён в Великобритании для лечения тяжёлых инфекций у пациентов с хронической гранулематозной болезнью), Актимун [45] (применяется для терапии хронической гранулематозной болезни и замедле-

ния прогрессирования тяжёлого злокачественного остеопетроза – severe malignant osteopetrosis, SMO) и другие. При этом только 2 из них апробированы при COVID-19 в клинических исследованиях, представленных в доступной литературе. Это отечественный Ингарон [46], разрешённый в Российской Федерации по нескольким показаниям – в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства, для лечения туберкулёза лёгких в составе комплексной терапии, с целью профилактики инфекционных осложнений на фоне хронической гранулематозной болезни и др., и HeberFERON (Центр геномной инженерии и биотехнологии (El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB), Гавана, Республика Куба) [47] – комбинация rIFN- α 2b и rIFN- γ (предназначен для терапии ряда опухолевых заболеваний и кожных поражений).

Российский препарат IFN- γ Ингарон ранее использовался для интраназального, внутримышечного или подкожного введения. Его эффективность и безопасность доказаны в рандомизированных контролируемых и плацебо-контролируемых исследованиях [46]. В ходе клинических протоколов продемонстрирован прогресс в лечении больных со среднетяжёлой формой COVID-19 при применении IFN- γ . Наблюдались более отчётливая динамика стабилизации жизненно важных показателей в сочетании с сокращением длительности лихорадки и продолжительности госпитализации на 2 сут в дополнение к комплексной терапии, что указывает на позитивное влияние этого биологического средства на процессы восстановления при среднетяжёлом течении инфекции. Особого внимания заслуживает тот факт, что у получавших IFN- γ не было прогрессирования дыхательной недостаточности и они не требовали перевода в ОРИТ. С учётом этих данных сделан вывод о перспективности включения IFN- γ в протокол лечения больных со среднетяжёлой формой COVID-19, что существенно расширяет арсенал имеющихся методов терапевтического воздействия [48, 49].

HeberFERON был использован для проведения рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором давалась оценка эффективности и безопасности введения IFN- α 2b/ γ пациентам, положительным по SARS-CoV-2 [50]. После рандомизации на 2 группы в соотношении 1 : 1 в первой из них назначалась комбинация лиофилизированных IFN- α 2b (3 000 000 ME) и IFN- γ (500 000 ME) (HeberFERON) подкожно 2 раза в неделю в течение 2 нед, во второй – IFN- α 2b (3 000 000 ME) (Heberon Alpha R, CIGB, Республика Куба) 3 раза в течение 1 нед внутримышечно.

Дополнительно все участники получали лопинавир/ритонавир (200/50 мг каждые 12 ч) и хлорохин (250 мг каждые 12 ч – стандарт лечения). В группе HeberFERON наблюдались существенное увеличение количества лимфоцитов и значительное снижение уровня СРБ уже через 7 сут после начала лечения. Все пациенты в обеих когортах выздоровели; их лабораторные показатели вернулись к нормальным значениям к 14 сут от начала

терапии. Нежелательные явления имели место у 31,5% исследуемых в обеих группах, 28,5% в контрольной группе и 34,4% – среди получавших HeberFERON, причём наиболее часто регистрировались головные боли (17,4%). Авторы сделали вывод о том, что у 63 госпитализированных лиц в возрасте 19–82 лет с положительным результатом назначение HeberFERON значительно снизило вирусную нагрузку на 4 сут лечения по сравнению с монотерапией препаратом IFN- α 2b. Heberon Alpha R также показал значимую терапевтическую эффективность. Ни у одного из пациентов не отмечено тяжёлого течения COVID-19.

Несмотря на это, к применению препаратов rIFN- γ следует относиться с осторожностью. В лаборатории Thirumala-Devi Kanneganti (Мемфис, США) получены приоритетные данные в пользу того, что из множества воспалительных цитокинов, продуцируемых клетками врождённого иммунитета при инфекции SARS-CoV-2, совместная продукция TNF- α и IFN- γ специфически индуцировала гибель воспалительных клеток и паноптоз (пироптоз, апоптоз и некроптоз) [51]. Посредством сигнального пути STAT1/IRF1, активированного воздействием этих веществ, осуществлялась индукция синтазы оксида азота NO (inducible nitric oxide synthase) (iNOS, NOS2) для производства последнего. Фармакологическая и генетическая деляция этого пути ингибировала пироптоз, апоптоз и некроптоз в макрофагах. Более того, угнетение процессов паноптоза в эксперименте защищало мышей (*Mus*) от индуцированного TNF- α и IFN- γ летального цитокинового шока, отражающего патологические симптомы COVID-19 [51]. Факт нейтрализации *in vivo* как TNF- α , так и IFN- γ на множественных моделях заболеваний, связанных с развитием цитокинового шторма, свидетельствует о существенной эффективности подобного лечения в плане обеспечения защиты не только от инфекции SARS-CoV-2, но также от сепсиса, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и моделированного цитокинового шока. Это также демонстрирует большую физиологическую значимость этого механизма. В совокупности приведённые результаты показывают, что блокирование (но не активирование) опосредованного COVID-19 сигнального пути воспалительной гибели клеток может быть полезным для пациентов с этой инфекцией или другими синдромами, вызванными цитокиновым штормом.

Интерфероны 3 типа (лямбда, λ)

IFN-III (IFN- λ) характеризуется выраженной противовирусной активностью в эпителиальных клетках респираторного тракта [52] и подавляет репликацию патогена в лёгких и верхних отделах дыхательных путей, не вызывая подобно IFN-I воспалительной реакции [53]. IFN- λ ингибирует воспаление посредством угнетения процесса инфильтрации нейтрофилов в эпителиоциты, подавления продукции IL-1 β и активности IFN- α / β [54].

К.Н. Dinnon 3rd и соавт. (2020) [55] показали на мышиной модели, что человеческий PEG-IFN- λ 1a существенно задерживает репликацию SARS-CoV-2

в эпителиальных клетках, и профилактическое или терапевтическое введение этого вещества в значительной степени снижает вирусную нагрузку в ткани лёгких. E. Andreacos, S. Tsiodras (2020) [56] предположили, что введение рекомбинантных или пегилированных форм IFN- λ способно обеспечить подавление репликации возбудителя и предотвращение таких деструктивных последствий COVID-19, как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое регистрационное клиническое исследование (РКИ) под названием «Интерферон лямбда для немедленной противовирусной терапии при диагностике COVID-19 (ILIAD)» изучало безопасность и эффективность PEG-IFN- λ 1a в лечении COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. В исследовательском протоколе приняли участие 60 человек. Введение препарата (180 мкг однократно) на ранней стадии терапии дало положительный результат в отношении подавления репродукции SARS-CoV-2. Показано, что PEG-IFN- λ 1a ускоряет вирусный клиренс, предотвращает ухудшение клинической картины и сокращает продолжительность вирусовыделения по сравнению с плацебо. Однако, несмотря на наличие явного противовирусного эффекта, авторы не отметили значительных различий в исходах заболевания [57].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании однократная доза PEG-IFN- λ 1a при подкожном введении не привела к сокращению продолжительности выделения вируса SARS-CoV-2 и уменьшению выраженности симптомов у 120 амбулаторных пациентов с неосложнённым течением COVID-19 [58].

На сегодняшний день осуществляется ряд РКИ, посвящённых эффективности IFN- λ при новой коронавирусной инфекции. Так, в обзоре N. Ben-Zuk и соавт. (2021) [59] указывается на проведение в США исследования фазы IIb по определению эффективности PEG-IFN- λ 1a в качестве профилактического средства у лиц с высоким риском поражения COVID-19, не госпитализированных после контакта с инфицированными SARS-CoV-2 (ClinicalTrials.gov NCT04344600). Кроме того, биофармацевтическая компания Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (EIGR) (США), 6 июля 2021 г. выпустила пресс-релиз [60], в котором объявила о начале набора участников протокола для изучения препарата Peginterferon Lambda на платформе TOGETHER. В этом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы III оцениваются несколько терапевтических препаратов у амбулаторных пациентов с впервые диагностированной COVID-19. Первичной конечной точкой является клинический результат, сравнивающий соответствующую терапию при посещении отделения неотложной помощи и/или госпитализации в активных группах с использованием плацебо. Каждая группа нацелена на набор до 800 участников, имеющих высокий риск осложнений вследствие прогрессирования COVID-19 [61]. Компания Bristol-Myers Squibb (США) передала Eiger BioPharmaceuticals, Inc. лицензионные права

на использование Peginterferon Lambda по всему миру. Следует отметить, что PEG-IFN- λ 1a представляет собой первый в своём классе, хорошо переносимый IFN-III, входящий в фазу III клинического протокола.

В то же время Е. Tuta-Quintero и соавт. (2021) выполнили подробный анализ опубликованных медицинских данных об эффективности и безопасности IFN-III в лечении COVID-19. Авторы заключили, что только в I опубликованном клиническом исследовании показаны преимущества этого соединения у амбулаторных пациентов с этим заболеванием. Согласно их мнению, проводимые в настоящее время клинические исследования по их завершении позволят дать дополнительное представление об эффективности и безопасности Peginterferon Lambda [62].

Ожидается, что препараты IFN- λ будут оказывать противовирусное действие без воспалительных эффектов. Рассматривается возможность использования данного класса веществ для лечения COVID-19 в качестве более безопасной альтернативы IFN-I.

Заключение

На настоящем этапе клинического изучения имеются веские основания считать препараты IFN полноценными составляющими терапевтических схем при новой коронавирусной инфекции. Интерферонотерапия показана в случае её раннего назначения (в первые 5 сут поступления пациента) при лёгких и среднетяжёлых формах болезни. Следует особо подчеркнуть, что IFN необходимо вводить на начальных стадиях заболевания, сразу же после постановки диагноза, особенно если имеются малейшие подозрения на развитие осложнений, а также запаздывающую или сниженную экспрессию IFN.

Суммируя изложенное, можно заключить, что использование IFN в клинической практике терапии COVID-19 имеет следующие достоинства:

- ускоряет элиминацию возбудителя, снижая вирусную нагрузку;
- позволяет избежать осложнений заболевания;
- способствует более быстрому выздоровлению;
- уменьшает дыхательное напряжение, вызванное низким уровнем кислорода в циркулирующей крови и тканях;
- помогает контролировать острый респираторный дистресс-синдром;
- предотвращает развитие цитокинового шторма.

Вместе с тем интерферонотерапия требует весьма осторожного и дифференцированного подхода. Установлено, что коронавирусы в ходе эволюции приобрели способность к уклонению от иммунного ответа хозяина. Поэтому для контроля и подавления репродукции этих возбудителей необходимо комплексное лечебное воздействие с использованием различных препаратов IFN и других эффективных этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Показано, что IFN I–III типов подавляют репродукцию SARS-CoV-2 и индуцируют активность ряда ISG, которые контролируют противовирусную активность и запускают механизмы элиминации вируса. С другой сто-

роны, IFN-I проявляют мощные провоспалительные свойства и способны усугублять вирусный патогенез, вызывая чрезмерные воспалительные реакции вплоть до цитокинового шторма. Поэтому тяжесть заболевания и время начала интерферонотерапии являются важнейшими параметрами, определяющими исход заболевания. Раннее введение препаратов IFN ускоряет выздоровление и снижает смертность, а позднее – замедляет процесс нормализации клинического состояния и увеличивает вероятность летального исхода. Поскольку SARS-CoV-2 инфицирует главным образом эпителиальные клетки респираторных путей, а IFN-III обеспечивают местный противовирусный иммунитет на слизистых оболочках, не вызывая сильных системных провоспалительных ответов, в настоящее время предлагается использование уникальных биологических свойств веществ этого класса в клинической практике терапии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (accessed January 28, 2022).
2. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е., ред. *Иммунотерапия: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 123–47.
3. Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 595739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>
4. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. Available at: <https://clinicaltrials.gov> (accessed January 27, 2022).
5. Walz L., Cohen A.J., Rebaza A.P., Vanchieri J., Slade M.D., Dela Cruz C.S., et al. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05730-z>
6. Falzarano D., de Witt E., Rasmussen A., Feldmann F., Okumura A., Scott D.P., et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.* 2013; 19(10): 1313–7. <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
7. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet.* 2003; 362(9380): 293–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13973-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13973-6)
8. Sainz B., Mossel E.C., Peters C.J., Garry R.F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004; 329(1): 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.08.011>
9. Brzoska J., von Eick H., Hündgen M. Interferons in the therapy of severe coronavirus infections: a critical analysis and recollection of a forgotten therapeutic regimen with interferon beta. *Drug Res. (Stuttg.)*. 2020; 70(7): 291–7. <https://doi.org/10.1055/a-1170-4395>
10. Hung I.F., Lung K.-C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1695–704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
11. Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>
12. Mosaddeghi P., Shahabinezhad F., Dehghani Z., Farahmandnejad M., et al. Therapeutic Approaches for COVID-19 Based on the Interferon-mediated Immune Responses. *Curr. Signal Transduct. Ther.* 2021; 16(3): 269–79. <https://doi.org/10.2174/157436241666210120104636>
13. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., et al. Type I interferon susceptibil-

- ity distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* 2020; 94(23): e01410-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01410-20>
14. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
 15. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 16. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(3): 455–64.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
 17. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons for SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
 18. Pandit A., Bhalani N., Bhusan B.L.S., Koradia P., Gargiya S., Bhomia V., et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 105: 516–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.015>
 19. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., Купченко А.Н., Яцышина С.Б., Краснова С.В., и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α -2b в условиях пандемии COVID-19. *Лечащий врач.* 2020; (12): 56–60. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>
 20. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1090–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
 21. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(4): 334–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
 22. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat. Immunol.* 2021; 22(1): 25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>
 23. Borrelli M., Corcione A., Castellano F., Fiori Nastro F., Santamaria F. Coronavirus disease 2019 in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 668484. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.668484>
 24. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 1 (24.04.2020) Минздрав РФ. Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf (accessed January 24, 2022).
 25. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Самитова Э.Р. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей. *Детские инфекции.* 2021; 20(1): 34–8. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-34-38>
 26. Loske, J., Röhmel, J., Lukassen S., Stricker S., Magalhães V.G., Liebig J., et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat. Biotechnol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>
 27. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 502–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
 28. Сафина А.И., Шарипова О.В., Лутфуллин И.Я., Наумова О.С., Даминова М.А. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19. *Медицинский совет.* 2021; (1): 59–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-59-65>
 29. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2020; 16(34): 32–34.
 30. Robinson J. Everything you need to know about the COVID-19 therapy trials. *Pharm. J.* 2021. <https://doi.org/10.1211/PJ.2021.20208126> Available at: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/everything-you-need-to-know-about-the-covid-19-therapy-trials#Interferons> (accessed January 20, 2022).
 31. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., Brookes J., Batten T.N., Mankowski M., et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(2): 196–206. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
 32. Kim Y.M., Shin E.C. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp. Mol. Med.* 2021; 53(5): 750–60. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00592-0>
 33. Garcia-del-Barco D., Risco-Acevedo D., Berlanga-Acosta J., Martos-Benitez F.D., Guillén-Nieto G. Revisiting pleiotropic effects of type I interferons: rationale for its prophylactic and therapeutic use against SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* 2021; 12: 655528. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655528>
 34. Juul S., Nielsen E.E., Feinberg J., Siddiqui F., Jørgensen C.K., Barot E., et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132>
 35. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. WHO Solidarity Trial Consortium*. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(6): 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
 36. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H., Hajiabdolbaghi M., Salehi M., Abbasian L., et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(9): e01061-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20>
 37. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504): 718–24. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
 38. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020; 584(7821): 463–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
 39. 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>
 40. Dorgham K., Neumann A.U., Decavele M., Luyt C.E., Yssel H., Gorochov G. Considering personalized interferon beta therapy for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65(4): e00065-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00065-21>
 41. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370(6515): eabd4585. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
 42. Sosa J.P., Ferreira Caceres M.M., Ross Comptis J., Quiros J., Príncipe-Meneses F.S., Riva-Moscoso A., et al. Effects of Interferon Beta in COVID-19 adult patients: Systematic Review. *Infect. Chemother.* 2021; 53(2): 247–60. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0028>
 43. Interferon beta-1b: Drug information. Available at: <https://www.upToDate.com/contents/interferon-beta-1b-drug-information> (accessed January 20, 2022).
 44. IMMUKIN 2 × 106 IU (0.1 mg) solution for injection. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10821/smpc> (accessed January 24, 2022).
 45. ACTIMMUNE® (Interferon gamma-1b). Available at: <https://www.actimmune.com> (accessed January 24, 2022).
 46. Киселёв О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. *Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон®.* М.: Димитрий График Групп; 2007.
 47. Bello-Rivero I., Garcia-Vega Y., Duncan-Roberts Y., Vazquez-Blomquist D., Santana-Milian H., Besada-Perez V., et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Semin. Oncol.* 2018; 45(1-2): 27–33. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
 48. Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(1): 47–54. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>
 49. Белевский А.С., Бернс С.А., Ларцева О.А., Мясников А.Л., Надарая В.М., Талызин П.А. Эффективность и безопасность гамма-интерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000-317. *Медицина.* 2019; 7(4): 110–25. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125>
 50. Idelsis E.M.I., Pérez-Escribano J., Duncan-Roberts Y., Dania V.B.D., Bequet-Romero M., Baez-Rodríguez L., et al. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. *medRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164251>
 51. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., Williams E.P., Zaldondo L., Samir P., et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infec-

- tion and cytokine shock syndromes. *Cell*. 2021; 184(1): 149-168. e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
52. Broggi A., Ghosh S., Sposito B., Spreafico R., Balzarini F., Lo Cascio A., et al. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science*. 2020; 369(6504): 706-12. <https://doi.org/10.1126/science.abc3545>
 53. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E., Glenn J.S., Hartmann R., et al. COVID-19 and emerging viral infections: the case for interferon lambda. *J. Exp. Med.* 2020; 217(5): e20200653. <https://doi.org/10.1084/jem.20200653>
 54. Rivera A. Interferon Lambda's new role as regulator of neutrophil function. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2019; 39(10): 609-17. <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0036>
 55. Dinno K.H. 3rd, Leist S.R., Schäfer A., Edwards C.E., Martinez D.R., Montgomery S.A., et al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature*. 2020; 586(7830): 560-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8>
 56. Andreaskos E., Tsioudras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol. Med.* 2020; 12(6): e12465. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012465>
 57. Feld J.J., Kandel C., Biondi M.J., Kozak R.A., Zahoor M.A., Lemieux C., et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(5): 498-510. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30566-x](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30566-x)
 58. Jagannathan P., Andrews J.R., Bonilla H. et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 1967. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22177-1>
 59. Ben-Zuk N., Dechtman I.D., Henn I., Weiss L., Afriat A., Krasner E., et al. Potential prophylactic treatments for COVID-19. *Viruses*. 2021; 13(7): 1292. <https://doi.org/10.3390/v13071292>
 60. Eiger BioPharmaceuticals announces first patients dosed with peginterferon lambda in phase 3 Together study of newly diagnosed COVID-19 outpatients. Available at: <https://ir.eigerbio.com/news-releases/news-release-details/eiger-biopharmaceuticals-announces-first-patients-dosed> (accessed January 15, 2022).
 61. ClinicalTrials.gov. COVID-19 Information. Clinical trial number NCT04331899; NCT04354259; NCT04344600; NCT04388709; NCT04534673. Available at: <https://clinicaltrials.gov> (accessed January 24, 2022).
 62. Tuta-Quintero E., Ayala C.M., Santos A.M. Eficacia y seguridad del peginterferón lambda para la Covid-19, indicios de un nuevo antiviral. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*. 2021; 61(2). Available at: <http://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/266> (in Spanish) (accessed January 24, 2022).

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (12/27/2021) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian) (accessed January 28, 2022).
2. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Interferons and interferon inducers. In: Khaitov R.M., Ataulkhanov R.I., Shul'zhenko A.E., eds. *Immunotherapy: a Guide for Physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 123-47. (in Russian)
3. Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 595739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>
4. ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. Available at: <https://clinicaltrials.gov> (accessed January 27, 2022).
5. Walz L., Cohen A.J., Rebaza A.P., Vanchieri J., Slade M.D., Dela Cruz C.S., et al. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05730-z>
6. Falzarano D., de Witt E., Rasmussen A., Feldmann F., Okumura A., Scott D.P., et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.* 2013; 19(10): 1313-7. <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
7. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet*. 2003; 362(9380): 293-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13973-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13973-6)
8. Sainz B., Mossel E.C., Peters C.J., Garry R.F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004; 329(1): 11-7. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.08.011>
9. Brzoska J., von Eick H., Hündgen M. Interferons in the therapy of severe coronavirus infections: a critical analysis and recollection of a forgotten therapeutic regimen with interferon beta. *Drug Res. (Stuttg.)* 2020; 70(7): 291-7. <https://doi.org/10.1055/a-1170-4395>
10. Hung I.F., Lung K.-C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 395(10238): 1695-704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
11. Lee A.J., Ashkar A.A. The dual nature of type I and type II interferons. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>
12. Mosaddeghi P., Shahabinezhad F., Dehghani Z., Farahmandnejad M., et al. Therapeutic Approaches for COVID-19 Based on the Interferon-mediated Immune Responses. *Curr. Signal Transduct. Ther.* 2021; 16(3): 269-79. <https://doi.org/10.2174/1574362416666210120104636>
13. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* 2020; 94(23): e01410-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01410-20>
14. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon-a2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
15. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
16. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou S., Liu F., Song P., et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(3): 455-64.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
17. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
18. Pandit A., Bhalani N., Bhushan B.L.S., Koradia P., Gargiya S., Bhomia V., et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 105: 516-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.015>
19. Ponezhva Zh.B., Grishaeva A.A., Mannanova I.V., Kupchenko A.N., Yatsyshina S.B., Krasnova S.V., et al. Prophylactic efficacy of recombinant interferon alpha-2b in the context of the COVID-19 pandemic. *Lechashchiy vrach*. 2020; (12): 56-60. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011> (in Russian)
20. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1090-5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
21. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(4): 334-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
22. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat. Immunol.* 2021; 22(1): 25-31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>
23. Borrelli M., Corcione A., Castellano F., Fiori Nastro F., Santamaria F. Coronavirus disease 2019 in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 668484. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.668484>
24. Methodological recommendations «Peculiarities of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a novel coronavirus infection (COVID-19) in children». Version 1 (24.04.2020), Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf (in Russian) (accessed January 24, 2022)
25. Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Samitova E.R. The value of interferon therapy for COVID-19 in children [Znachenie interferoterapii pri COVID-19 u detey]. *Detskije infektsii*. 2021; 20(1): 34-8. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-34-38> (in Russian)
26. Loske, J., Röhmel, J., Lukassen S., Stricker S., Magalhães V.G., Liebig J., et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper

- airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat. Biotechnol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>
27. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 502–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
 28. Safina A.I., Sharipova O.V., Lutfullin I.Ya., Naumova O.S., Daminova M.A. Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19 [Sovremennyye vozmozhnosti interferonov v lechenii detey s COVID-19]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (1): 59–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-59-65> (in Russian)
 29. Novel coronavirus infection COVID-19 in children [Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19 u detey]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya.* 2020; 16(34): 32–34. (in Russian)
 30. Robinson J. Everything you need to know about the COVID-19 therapy trials. *Pharm. J.* 2021. <https://doi.org/10.1211/PJ.2021.20208126> Available at: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/everything-you-need-to-know-about-the-covid-19-therapy-trials#Interferons> (accessed January 20, 2022).
 31. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., Brookes J., Batten T.N., Mankowski M., et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(2): 196–206. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
 32. Kim Y.M., Shin E.C. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp. Mol. Med.* 2021; 53(5): 750–60. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00592-0>
 33. Garcia-del-Barco D., Risco-Acevedo D., Berlanga-Acosta J., Martos-Benitez F.D., Guillén-Nieto G. Revisiting pleiotropic effects of type I interferons: rationale for its prophylactic and therapeutic use against SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* 2021; 12: 655528. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655528>
 34. Juul S., Nielsen E.E., Feinberg J., Siddiqui F., Jørgensen C.K., Barot E., et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248132>
 35. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. WHO Solidarity Trial Consortium*. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(6): 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
 36. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H., Hajiabdolbaghi M., Salehi M., Abbasian L., et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(9): e01061-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20>
 37. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504): 718–24. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
 38. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020; 584(7821): 463–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
 39. 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>
 40. Dorgham K., Neumann A.U., Decavele M., Luyt C.E., Yssel H., Gorochoy G. Considering personalized interferon beta therapy for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65(4): e00065-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.00065-21>
 41. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370(6515): eabd4585. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
 42. Sosa J.P., Ferreira Caceres M.M., Ross Comptis J., Quiros J., Príncipe-Meneses F.S., Riva-Moscoso A., et al. Effects of Interferon Beta in COVID-19 adult patients: Systematic Review. *Infect. Chemother.* 2021; 53(2): 247–60. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0028>
 43. Interferon beta-1b: Drug information. Available at: <https://www.up-to-date.com/contents/interferon-beta-1b-drug-information> (accessed January 20, 2022).
 44. IMMUKIN 2 × 106 IU (0.1 mg) solution for injection. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10821/smpc> (accessed January 24, 2022).
 45. ACTIMMUNE® (Interferon gamma-1b). Available at: <https://www.actimmune.com> (accessed January 24, 2022).
 46. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. *Interferon-Gamma: A New Cytokine in Clinical Practice.* Ingaron®. Moscow: Dimitreyd Grafik Grupp; 2007. (in Russian)
 47. Bello-Rivero I., Garcia-Vega Y., Duncan-Roberts Y., Vazquez-Blomquist D., Santana-Milian H., Besada-Perez V., et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Semin. Oncol.* 2018; 45(1-2): 27–33. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>
 48. 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)
 49. Belevskiy A.S., Berns S.A., Lartseva O.A., Myasnikov A.L., Nadaraya V.M., Talyzin P.A. The efficacy and safety of gamma-interferon in the treatment of community-acquired pneumonia: results of the open randomized trial IN/100000-317. *Meditsina.* 2019; 7(4): 110–25. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125> (in Russian)
 50. Idelsis E.M.I., Pérez-Escribano J., Duncan-Roberts Y., Dania V.B.D., Bequet-Romero M., Baez-Rodriguez L., et al. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. *medRxiv.* 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164251>
 51. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., Williams E.P., Zalduondo L., Samir P., et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell.* 2021; 184(1): 149-168. e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
 52. Broggi A., Ghosh S., Sposito B., Spreafico R., Balzarini F., Lo Cascio A., et al. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science.* 2020; 369(6504): 706–12. <https://doi.org/10.1126/science.abc3545>
 53. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E., Glenn J.S., Hartmann R., et al. COVID-19 and emerging viral infections: the case for interferon lambda. *J. Exp. Med.* 2020; 217(5): e20200653. <https://doi.org/10.1084/jem.20200653>
 54. Rivera A. Interferon Lambda's new role as regulator of neutrophil function. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2019; 39(10): 609–17. <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0036>
 55. Dinnon K.H. 3rd, Leist S.R., Schäfer A., Edwards C.E., Martinez D.R., Montgomery S.A., et al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature.* 2020; 586(7830): 560–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8>
 56. Andreakos E., Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol. Med.* 2020; 12(6): e12465. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012465>
 57. Feld J.J., Kandel C., Biondi M.J., Kozak R.A., Zahoor M.A., Lemieux C., et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(5): 498–510. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30566-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30566-x)
 58. Jagannathan P., Andrews J.R., Bonilla H. et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 1967. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22177-1>
 59. Ben-Zuk N., Dechtman I.D., Henn I., Weiss L., Afriat A., Krasner E., et al. Potential prophylactic treatments for COVID-19. *Viruses.* 2021; 13(7): 1292. <https://doi.org/10.3390/v13071292>
 60. Eiger BioPharmaceuticals announces first patients dosed with peginterferon lambda in phase 3 Together study of newly diagnosed COVID-19 outpatients. Available at: <https://ir.eigerbio.com/news-releases/news-release-details/eiger-biopharmaceuticals-announces-first-patients-dosed> (accessed January 15, 2022).
 61. ClinicalTrials.gov. COVID-19 Information. Clinical trial number NCT04331899; NCT04354259; NCT04344600; NCT04388709; NCT04534673. Available at: <https://clinicaltrials.gov> (accessed January 24, 2022).
 62. Tuta-Quintero E., Ayala C.M., Santos A.M. Eficacia y seguridad del peginterferón lambda para la Covid-19, indicios de un nuevo antiviral. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental.* 2021; 61(2). Available at: <http://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/266> (in Spanish) (accessed January 24, 2022).