



Д.И.ИВАНОВСКИЙ

# ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

2

Том 67 • 2022

Volume 67 • Issue 2 • 2022

Издатель:  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
[www.crie.ru](http://www.crie.ru)

---

**Журнал «Вопросы вирусологии»** знакомит читателей с достижениями российской и мировой вирусологии, помещает статьи, посвящённые изучению вирусов и вирусных болезней человека, животных и растений. Видное место в издании отводится публикации результатов экспериментальных работ по различным вопросам общей и частной вирусологии. В журнале печатаются материалы, способствующие внедрению в практику достижений вирусологической науки по ликвидации и снижению распространённости инфекционных заболеваний, а также их диагностике, профилактике и лечению.

В обзорных статьях обобщаются последние достижения в области вирусологии. Читатель найдет в журнале описание новых методов исследований, методических приёмов, новой аппаратуры и приспособлений.

Журнал рассчитан на вирусологов, эпидемиологов, паразитологов, фармакологов, биохимиков и других специалистов.

**The Journal «Problems of virology»** is focused on current advances in virology in Russia and the rest of the world. It covers research in virology and viral diseases of humans, animals, and plants. Emphasis is given to the original experimental studies on various aspects of general and special virology. The reviews of recent and historic developments in virology are regularly published.

The journal promotes the implementation of advances in virology aimed at treatment, reduction of the incidence and elimination of infectious diseases and enhancement of diagnostics, prevention, and treatment practices as well. The target audience of the journal are virologists (including medical and veterinary virologists, scientists and practitioners), epidemiologists, parasitologists, pharmacologists, biochemists and specialists in related medical disciplines.

---

Журнал, как входящий в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus, входит в рекомендованный ВАК «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (в соответствии с п.5 Правил формирования Перечня) по специальностям:

1.5.10. Вирусология (медицинские и биологические науки)

3.2.2. Эпидемиология (медицинские и биологические науки)

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские и биологические науки)

---

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-77676 от 29 января 2020 г.  
ISSN 0507-4088 (Print)  
ISSN 2411-2097 (Online)  
DOI prefix: 10.36233

**Журнал представлен в международных базах данных и информационно-справочных системах:** Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science)

Журнал открытого доступа,  
не берущий плату за публикации.  
Контент доступен под лицензией  
Commons Attribution International  
4.0 CC-BY.

Статьи иностранных авторов и отдельные статьи, рекомендованные Редакционной коллегией журнала, публикуются на русском и английском языках под единым DOI.

Полные тексты статей журнала  
доступны на сайтах:

<https://www.virusjour.elpub.ru;>  
<https://www.elibrary.ru;>  
<https://www.cyberleninka.ru;>  
<https://www.rucont.ru;>  
<https://www.ebsco.com>

#### **ИЗДАТЕЛЬ:**

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии  
Роспотребнадзора  
111123, Москва,  
ул. Новогиреевская, д. 3А.  
Тел.: +7(925) 011-87-79  
E-mail: publisher@crie.ru

#### **РЕДАКЦИЯ:**

Редакция расположена по адресу  
Издателя

Начальник редакционно-  
издательского отдела:  
*Осокина Ольга Владимировна*

Заведующая редакцией:  
*Неверова Анна Леонидовна*

Выпускающий редактор:  
*Архипова Елена Михайловна*

Редакция не несёт ответственности за  
содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только  
статьи, подготовленные в соответ-  
ствии с правилами для авторов  
(см. <https://www.virusjour.elpub.ru>).

Направляя статью в редакцию,  
авторы принимают условия договора  
публичной оферты  
(<https://www.virusjour.elpub.ru>).

Подписано в печать 29.04.2022.  
Формат 60×90<sup>1/8</sup>.

Тираж 50 экз.

Отпечатано в типографии  
«Буки Веди», [www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com).  
E-mail: [info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com).

© ФБУН ЦНИИ эпидемиологии  
Роспотребнадзора, 2022

Учредители: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,  
Всероссийское научно-практическое общество  
эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

# ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

(VOPROSY VIRUSOLOGII)

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1956 г.

2

Том 67 · 2022

## Редакционная коллегия

**Главный редактор: ЛЬВОВ Д.К.** (д.м.н., проф., акад. РАН)

Зам. главного редактора: **Гребенникова Т.В.** (д.б.н., проф.,  
член-корр. РАН)

Ответственный секретарь: **Альховский С.В.** (д.б.н.)

Научный редактор: **Забережный А.Д.** (д.б.н., проф., член-корр. РАН)

### Члены редколлегии:

Белоусова Р.В. (д.в.н., проф.)

Галегов Г.А. (д.б.н., проф.)

Гулюкин М.И. (д.в.н., проф., акад. РАН)

Гурцевич В.Э. (д.м.н., проф.)

Ершов Ф.И. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Жирнов О.П. (д.б.н., проф., член-корр. РАН)

Зверев В.В. (д.б.н., проф., акад. РАН)

Зуев В.А. (д.м.н., проф.)

Иванова О.Е. (д.м.н., проф.)

Карганова Г.Г. (д.б.н., проф.)

Колобухина Л.В. (д.м.н., проф.)

Лобзин Ю.В. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Малеев В.В. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Онищенко Г.Г. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Попова А.Ю. (д.м.н., проф.)

Урываев Л.В. (д.м.н., проф., член-корр. РАН)

Юминова Н.В. (д.б.н., проф.)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Акимкин В.Г.** (д.м.н., проф., акад. РАН; Москва, Россия)

**Алипер Т.И.** (д.б.н., проф.; Москва, Россия)

**Антонов В.А.** (д.м.н., проф.; Волгоград, Россия)

**Бовин Н.В.** (д.х.н., проф.; Москва, Россия)

**Борисевич С.В.** (д.б.н., проф., член-корр. РАН; Сергиев Посад, Россия)

**Брико Н.И.** (д.м.н., проф., акад. РАН; Москва, Россия)

**Васин А.В.** (д.б.н.; Санкт-Петербург, Россия)

**Глотов А.Г.** (д.в.н., проф.; пос. Краснообск, Новосибирская обл., Россия)

**Глулов В.В.** (д.б.н., проф.; Новосибирск, Россия)

**Заседателев А.С.** (д.ф.-м.н., проф.; Москва, Россия)

**Злобин В.И.** (д.м.н., проф., акад. РАН; Иркутск, Россия)

**Иванов А.И.** (Хабаровск, Россия)

**Кузин А.А.** (д.м.н.; Санкт-Петербург, Россия)

**Кутырев В.В.** (д.м.н., проф., акад. РАН; Саратов, Россия)

**Леонова Г.Н.** (д.м.н., проф.; Владивосток, Россия)

**Локтев В.Б.** (д.б.н., проф.; Новосибирск, Россия)

**Лукашев А.Н.** (д.м.н., проф., член-корр. РАН; Москва, Россия)

**Макаров В.В.** (д.б.н., проф.; Москва, Россия)

**Мальшев Н.А.** (д.м.н., проф.; Москва, Россия)

**Манапова Э.Р.** (д.м.н.; Казань, Россия)

**Михайлов М.И.** (д.м.н., проф., член-корр. РАН; Москва, Россия)

**Негёсов С.В.** (д.б.н., проф., член-корр. РАН; Новосибирск, Россия)

**Никифоров В.В.** (д.м.н., проф.; Москва, Россия)

**Панин А.Н.** (д.в.н., проф., акад. РАН; Москва, Россия)

**Покровский А.Г.** (д.м.н., проф., член-корр. РАН; Новосибирск, Россия)

**Резник В.И.** (к.м.н.; Хабаровск, Россия)

**Романенко В.В.** (д.м.н.; Екатеринбург, Россия)

**Савельев С.И.** (д.м.н., проф.; Липецк, Россия)

**Сметанина С.В.** (к.м.н.; Москва, Россия)

**Степанова Т.Ф.** (д.м.н., проф.; Тюмень, Россия)

**Тутельян А.В.** (д.м.н., проф., член-корр. РАН; Москва, Россия)

**Чвала И.А.** (к.в.н.; Владимир, Россия)

**Чумаков П.М.** (д.б.н., проф., член-корр. РАН; Москва, Россия)

**Чучалин А.Г.** (д.м.н., проф., акад. РАН; Москва, Россия)

**Шестопалов А.М.** (д.б.н., проф.; Новосибирск, Россия)

**Щелканов М.Ю.** (д.б.н., проф.; Владивосток, Россия)

**Яшкулов К.Б.** (к.м.н., Элиста, Россия)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Becker J.** (PhD, MD, Prof.; Jerusalem, Israel)

**Compans R.W.** (PhD, Prof.; Atlanta, USA)

**Fouchier R.A.M.** (PhD, Prof.; Rotterdam, Netherlands)

**Goujgoulova G.** (PhD; Sofia, Bulgaria)

**Hoenen T.** (PhD; Greifswald – Insel Riems, Germany)

**Kawaoka Y.** (PhD, Prof.; Tokyo, Japan)

**Kuhn J.H.** (MD, PhD, PhD, M.Sc.; Frederick, USA)

**Liu W.J.** (PhD, Prof.; Beijing, P.R. China)

**Mackenzie J.** (PhD, Prof.; Brisbane, Australia)

**Nymadawa P.** (PhD, MD, DSc, Prof.; Ulan Bator, Mongolia)

**Oxford J.** (DSc; London, UK)

**Sakoda Y.** (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo, Japan)

**Suarez D.L.** (D.V.M., PhD, A.C.V.M.; Athens, USA)

**Tashiro M.** (PhD, MD; Tokyo, Japan)

**Titov L.P.** (MD, PhD, Dr. Sci., Prof., RAS Full Member Minsk, Republic of Belarus)

**Turan K.** (PhD, Prof.; Istanbul, Turkey)

**Vaheri A.** (PhD, MD, Prof.; Helsinki, Finland)

**Webby R.** (PhD; Memphis, USA)

**Yuelong Shu** (PhD; Beijing, P.R. China)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Certificate of registration PI no. FS77-77676

ISSN 0507-4088 (Print)  
ISSN 2411-2097 (Online)  
DOI prefix: 10.36233

**The Journal is indexed by the following abstracting and indexing services:**

Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, Russian Science Citation Index (on the Web of Science platform),

The journal is a Platinum Open Access peer-reviewed scholarly journal, which does not charge author fees.

The content is licensed under Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Articles by foreign authors, as well as Russian-language articles specially recommended by the Editorial Board, are published in Russian and English under the same DOI.

Full texts of issues of the journal are available on:

<https://www.virusjour.elpub.ru;>

<https://www.elibrary.ru;>

<https://www.cyberleninka.ru;>

<https://www.rucont.ru;>

<https://www.ebsco.com>

**PUBLISHER:**

Central Research Institute for Epidemiology,  
111123, 3A, Novogireevskaya St.,  
Moscow, Russian Federation.  
Phone/fax: +7(925) 011-87-79.  
E-mail: [publisher@crie.ru](mailto:publisher@crie.ru)

Head of the Editorial and Publishing Department: *Olga V. Osokina*

**EDITORIAL OFFICE:**

111123, 3A, Novogireevskaya St.,  
Moscow, Russian Federation.  
Phone/fax: +7(925) 011-87-79  
E-mail: [vopr.virusol@crie.ru](mailto:vopr.virusol@crie.ru)

Head of Editorial Office:

*Anna L. Neverova*

The Editorial Board is not responsible for the advertising content.

The materials that do not meet the requirements of the journal (<https://www.virusjour.elpub.ru;>) are rejected without further consideration.

When the author submits an article to the Editorial Board, he/she accepts the terms and conditions of the public offer agreement (<https://www.virusjour.elpub.ru;>)

Signed to the press on April 29, 2022.  
Print format 60 × 90<sup>1/8</sup>.  
Circulation 50 copies.

Produced at the Buki Vedi Printing House,  
115093, 1, 1st Party lane, Moscow, Russian Federation.  
E-mail: [info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com).  
[www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)  
© Central Research Institute for Epidemiology, 2022

**Founders: Central Research Institute for Epidemiology,  
Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists**

# PROBLEMS OF VIROLOGY

(VOPROSY VIROLOGII)

SCIENTIFIC THEORETICAL JOURNAL ISSUED  
ONCE IN TWO MONTHS

Published since 1956

2

Volume 67 · 2022

## EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief: LVOV D.K., RAS Full Member,  
Professor, Dr. Sci. (Biology)**

Assistant editor in chief: **Grebennikova T.V., RAS Corr. Member,  
Professor, Dr. Sci. (Biology)**

Executive secretary: **Alkhovskiy S.V., Dr. Sci. (Biology)**

Scientific editor: **Zaberezhnyy A.D., RAS Corr. Member, Professor,  
Dr. Sci. (Biology)**

### MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Belousova R.V. – Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Galegov G.A. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Gulyukin M.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Gurtsevich V.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ershov F.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Zhirnov O.P. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zverev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zuev V.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ivanova O.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Karganova G.G. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Kolobukhina L.V. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Lobzin Yu.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Maleev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Onishchenko G.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Popova A.Yu. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Uryvaev L.V. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Yuminova N.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

## EDITORIAL COUNCIL

**Akimkin V.G.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), (Moscow, Russia)

**Aliper T.I.** – Professor, Dr. Sci. (Biology), (Moscow, Russia)

**Antonov V.A.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine), (Volgograd, Russia)

**Bovin N.V.** – Professor, Dr. Sci. (Chemistry), (Moscow, Russia)

**Borisevich S.V.** – Corr. Member of RAS, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Sergiev Posad, Russia)

**Briko N.I.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Vasin A.V.** – Dr. Sci. (Biology) (St. Petersburg, Russia)

**Glotov A.G.** – Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Krasnoobsk, Russia)

**Glupov V.V.** – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

**Zasedatelev A.S.** – Professor, Dr. Sci. (Physics and Mathematics) (Moscow, Russia)

**Zlobin V.I.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

**Ivanov L.I.** – MD (Khabarovsk, Russia)

**Kuzin A.A.** – Dr. Sci. (Medicine) (St. Petersburg, Russia)

**Kutyrev V.V.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Saratov, Russia)

**Leonova G.N.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Vladivostok, Russia)

**Loktev V.B.** – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

**Lukashev A.N.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Makarov V.V.** – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

**Malyshev N.A.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Manapova E.R.** – Dr. Sci. (Medicine) (Kazan', Russia)

**Mikhailov M.I.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Netesov S.V.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

**Nikiforov V.V.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Panin A.N.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Moscow, Russia)

**Pokrovskiy A.G.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Novosibirsk, Russia)

**Reznik V.I.** – MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

**Romanenko V.V.** – Dr. Sci. (Medicine) (Ekaterinburg, Russia)

**Savel'ev S.I.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Lipetsk, Russia)

**Smetanina S.V.** – PhD (Moscow, Russia)

**Stepanova T.F.** – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Tyumen', Russia)

**Tutel'yan A.V.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Chvala I.A.** – PhD (Vladimir, Russia)

**Chumakov P.M.** – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

**Chuchalin A.G.** – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

**Shestopalov A.M.** – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

**Shchelkanov M.Yu.** – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Vladivostok, Russia)

**Yashkulov K.B.** – MD, PhD (Elista, Russia)

## INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

**Becker J.** (PhD, MD, Prof.; Jerusalem, Israel)

**Compans R.W.** (PhD, Prof.; Atlanta, USA)

**Fouchier R.A.M.** (PhD, Prof.; Rotterdam, Netherlands)

**Goujgoulova G.** (PhD; Sofia, Bulgaria)

**Hoenen T.** (PhD; Greifswald – Insel Riems, Germany)

**Kawaoka Y.** (PhD, Prof.; Tokyo, Japan)

**Kuhn J.H.** (MD, PhD, M.Sc.; Frederick, USA)

**Liu W.J.** (PhD, Prof.; Beijing, P.R. China)

**Mackenzie J.** (PhD, Prof.; Brisbane, Australia)

**Nymadawa P.** (PhD, MD, DSc, Prof.; Ulan Bator, Mongolia)

**Oxford J.** (DSc; London, UK)

**Sakoda Y.** (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo, Japan)

**Suarez D.L.** (D.V.M., PhD, A.C.V.M.; Athens, USA)

**Tashiro M.** (PhD, MD; Tokyo, Japan)

**Titov L.P.** (MD, PhD, DSc, Prof., Academician of RAS; Minsk, Republic of Belarus)

**Turan K.** (PhD, Prof.; Istanbul, Turkey)

**Vaheri A.** (PhD, MD, Prof.; Helsinki, Finland)

**Webby R.** (PhD; Memphis, USA)

**Yuelong Shu** (PhD; Beijing, P.R. China)



## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ

- Чехляева Т.С., Ерохов Д.В., Андриевская И.Ю., Жердева П.Е., Тихонова Н.Т.**  
Обзор генетического разнообразия вируса эпидемического паротита  
(*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*) ..... 95
- Елаков А.Л.**  
Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации,  
и перспективы их совершенствования. .... 107
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.**  
Проблемы применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19  
(*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) ..... 115
- Bahadoram S., Keikhaei B., Bahadoram M., Mahmoudian-Sani M.-R.,  
Hassanzadeh S., Saeedi-Boroujeni A., Alikhani K.**  
Бромгексин как потенциальный препарат против COVID-19:  
от гипотезы к клиническим исследованиям. .... 126

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Шамсутдинова О.А., Булгин Д.В., Карал-оглы Д.Д., Лаверентьева И.Н., Клоц И.Н.**  
Сравнительный анализ остаточной нейровирулентности вакцинного и низкоаттенуированного  
штаммов вируса краснухи (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) в эксперименте  
на обезьянах вида макак резус (*Macaca mulatta*)\* ..... 133
- 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., Севитич О.А.**  
Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19\* ..... 142
- Мазлум А., Иголкин А.С., Шотин А.Р., Зиняков Н.Г., Власова Н.Н.,  
Аронова Е.В., Пузанкова О.С., Гаврилова В.Л., Шевченко И.В.**  
Анализ полногеномной последовательности изолята вируса  
африканской чумы свиней (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*),  
выделенного от дикого кабана (*Sus scrofa*) на границе Российской Федерации и Монголии\* ..... 153
- ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**  
К юбилею академика Виталия Васильевича Зверева ..... 165

## CONTENTS

## REVIEWS

**Chekhlyayeva T.S., Erokhov D.V., Andrievskaya I.Yu., Zherdeva P.E., Tikhonova N.T.**

Genetic diversity of the mumps viruses

(*Paramyxoviridae*, *Orthorubulavirus*: *Mumps orthorubulavirus*): an overview . . . . . 95

**Elakov A.L.**

Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement . . . . . 107

**Ershov F.I., Narovlyansky A.N.**

The problem of the use of interferons in the novel coronavirus disease COVID-19

(*Coronaviridae*: *Coronavirinae*: *Betacoronavirus*: *Sarbecovirus*) . . . . . 115

**Bahadoram S., Keikhaei B., Bahadoram M., Mahmoudian-Sani M.-R.,**

**Hassanzadeh S., Saeedi-Boroujeni A., Alikhani K.**

Bromhexine is a potential drug for COVID-19; From hypothesis to clinical trials . . . . . 126

## ORIGINAL RESEARCHES

**Shamsutdinova O.A., Bulgin D.V., Karal-ogly D.D., Lavrentieva I.N., Klots I.N.**

Comparative analysis of residual neurovirulence of vaccine and low attenuated rubella virus (*Matonaviridae*:

*Rubivirus*: *Rubella virus*) strains in the experiment on the macaque rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys\* . . . . . 133

**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\* . . . . . 142

**Mazloum Ali, Igolkin A.S., Shotin A.R., Zinyakov N.G., Vlasova N.N., Aronova E.V.,**

**Puzankova O.S., Gavrilova V.L., Shevchenko I.V.**

Analysis of the whole-genome sequence of an ASF virus (*Asfarviridae*: *Asfivirus*: *African swine fever virus*)

isolated from a wild boar (*Sus scrofa*) at the border between the Russian Federation and Mongolia\* . . . . . 153

## ANNIVERSARY DATES

To the anniversary of Vitaly Vasilyevich Zverev, Full Member of Russian Academy of Sciences . . . . . 165



## ОБЗОРЫ

### НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-98>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



# Обзор генетического разнообразия вируса эпидемического паротита (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*)

Чехляева Т.С., Ерохов Д.В., Андриевская И.Ю., Жердева П.Е., Тихонова Н.Т.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» (МНИИЭМ) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 125212, Москва, Россия

Эпидемический паротит (ЭП) представляет собой инфекционное заболевание, управляемое посредством специфической вакцинопрофилактики. До настоящего времени сохраняется его высокая социальная и эпидемиологическая значимость. Подтверждением этому является процесс разработки и интеграции в практику здравоохранения многих стран комплекса мероприятий эпиднадзора за ЭП. В Российской Федерации в 2021 г. приняты национальная программа «Элиминация кори и краснухи, достижение спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)» и национальный план по её реализации. Основанием к принятию документов послужили создание и начало клинического применения отечественной трёхвалентной вакцины для профилактики кори, краснухи и ЭП Вактривир. Наличие подобного вакцинного препарата позволит сделать эпидемиологический надзор за данной инфекцией частью существующей системы соответствующих мер в отношении кори и краснухи. Выполнение поставленных задач предполагает изучение молекулярной эпидемиологии вируса с возможной последующей реализацией её методологии при осуществлении надзорных мероприятий. В связи с этим настоящая работа имела целью представление глобального генетического разнообразия вируса эпидемического паротита (ВЭП), а также методов его генотипирования в систематизированном виде. Анализ данных о глобальном генетическом разнообразии ВЭП в разные годы может стать отправной точкой в последующей разработке подхода к мониторингу циркулирующих в Российской Федерации генотипов вируса.

**Ключевые слова:** вирус эпидемического паротита (ЭП); генотип; обзор

**Для цитирования:** Чехляева Т.С., Ерохов Д.В., Андриевская И.Ю., Жердева П.Е., Тихонова Н.Т. Обзор генетического разнообразия вируса эпидемического паротита (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*). *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 95-106. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-98>

**Для корреспонденции:** Чехляева Татьяна Сергеевна, руководитель лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» (МНИИЭМ) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 125212, Москва, Россия. E-mail: [chekhliaeva@yandex.ru](mailto:chekhliaeva@yandex.ru)

**Участие авторов:** Чехляева Т.С. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Ерохов Д.В. – сбор, анализ и интерпретация литературных данных; Андриевская И.Ю. – редактирование текста статьи; Жердева П.Е. – анализ базы данных генетической информации; Тихонова Н.Т. – общее руководство, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Финансирование.** Работа выполнена за счёт государственного бюджета.

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

Поступила 26.12.2021  
Принята в печать 14.03.2022  
Опубликована 30.04.2022

## REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-98>

## Genetic diversity of the mumps viruses (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*): an overview

Tatyana S. Chekhlyayeva, Denis V. Erokhov, Irina Yu. Andrievskaya,  
Polina E. Zherdeva, Nina T. Tikhonova

FSBI «Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 125212, Moscow, Russia

Mumps is an infectious disease controlled by specific vaccine prophylaxis. To date, its social and epidemiological significance remains high. This is evidenced by the process of developing and implementing into the health care practices of many countries a set of measures for surveillance of mumps. In the Russian Federation, the National Program «Elimination of measles and rubella and achievement of sporadic morbidity with epidemic mumps in the Russian Federation (2021–2025)» and the national plan for its implementation were adopted in 2021. The basis for the adoption of these documents was the development of the domestic trivalent vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps, Vaktrivir, and the start of its clinical application. The availability of this vaccine will make the epidemiological surveillance of mumps to be a part of the existing system of appropriate measures for measles and rubella. The fulfillment of this set of tasks involves the study of the molecular epidemiology of the mumps virus (MuV) with possible subsequent implementation of its methodology into the surveillance actions. In this connection, this work was aimed at presenting the data on global genetic diversity of MuV as well as its genotyping methods in a systematized form. The analysis of MuV global genetic diversity in different years will be the starting point in the subsequent development of approach to monitoring virus strains circulating in the Russian Federation.

**Key words:** mumps virus (MuV), genotype, overview

**For citation:** Chekhlyayeva T.S., Erokhov D.V., Andrievskaya I.Yu., Zherdeva P.E., Tikhonova N.T. Genetic diversity of the mumps viruses (*Paramyxoviridae, Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*): an overview. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 95-106 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-98>

**For correspondence:** Tatyana S. Chekhlyayeva, Head of the Applied Biochemistry Laboratory, FSBI «Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology» of the Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 125212, Moscow, Russia. E-mail: [chekhlyayeva@yandex.ru](mailto:chekhlyayeva@yandex.ru)

**Information about the authors:**

Chekhlyayeva T.S., <https://orcid.org/0000-0003-0838-7353>

Erokhov D.V., <https://orcid.org/0000-0001-7163-7840>

Andrievskaya I.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2997-942X>

Zherdeva P.E., <https://orcid.org/0000-0002-7635-4353>

Tikhonova N.T., <https://orcid.org/0000-0002-8762-4355>

**Contribution:** Chekhlyayeva T.S. – literature data collection, analysis and interpretation, text preparing, article final approval for the publication; Erokhov D.V. – literature data collection, analysis and interpretation; Andrievskaya I.Yu. – text revision; Zherdeva P.E. – genetic databases analysis; Tikhonova N.T. – general management, article final approval for the publication.

**Funding.** The research was funded by the State budget.

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

Received 26 December 2021

Accepted 14 March 2022

Published 30 April 2022

### Введение

Несмотря на длительно проводимую вакцинопрофилактику эпидемического паротита (ЭП), заболеван- ния по-прежнему сохраняют свою эпидемиологиче- скую значимость. В 2017 г. в Российской Федерации отмечен подъем заболеваемости инфекцией – до 3,03 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем пока- зателе 0,73. Со следующего года эта величина нача- ла снижаться и к 2020 г. достигла 0,3. По состоянию на 2020 г. в структуре заболеваемости преобладали непривитые дети и взрослые (80,87%). Доля забо-

левших ЭП среди вакцинированных и ревакциниро- ванных составила 7,06 и 12,07% соответственно, что свидетельствует об эффективности массовой вакци- нопрофилактики [1].

Создание и начало использования отечественной трёхвалентной вакцины Вактривир для профилактики кори, краснухи и ЭП стали важными вехами в борь- бе с болезнью. Эти события послужили основанием к принятию Федеральной службой по надзору в сфе- ре защиты прав потребителей и благополучия чело- века (Роспотребнадзор) и Министерством здравооо- рана РФ национальной программы «Элиминация

кори и краснухи, достижение спорадической заболеваемости эпидемиологическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)», а также национального плана по её реализации. Ожидается, что применение трёхкомпонентного вакцинного препарата позволит интегрировать эпидемиологический надзор за этой инфекцией в систему соответствующих противокраснушных и противокоревых мероприятий. В свою очередь, разработка и внедрение системы эпиднадзора за ЭП диктуют необходимость изучения генетического разнообразия возбудителя с возможной последующей интеграцией молекулярно-эпидемиологических методов в комплекс рутинных противоэпидемиологических мер в отношении данной патологии.

Общеизвестно, что ЭП – острое инфекционное вирусное заболевание с преимущественным поражением железистых органов и центральной нервной системы (ЦНС). Передача вируса реализуется воздушно-капельным путём; инокуляция и репликация его происходят в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Инкубационный период продолжается от 15 до 24 сут. Неспецифические продромальные симптомы включают лихорадку, общее недомогание, головные и мышечные боли; при этом в  $\frac{1}{3}$  случаев болезнь протекает бессимптомно [2]. Инфекция может оставаться локализованной на уровне респираторного тракта, однако наиболее часто по окончании инкубации развивается вирусемия, приводящая к обширному распространению вируса в организме [3]. Инфицированные лица наиболее контагиозны на протяжении 1–2 сут до манифестации клинических проявлений и остаются заразными несколько суток после неё [3].

Вирус эпидемиологического паротита (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus: Mumps orthorubulavirus*) (ВЭП) поражает главным образом органы с преобладанием железистой ткани (слюнные и половые железы, реже – поджелудочную железу). К основным клиническим признакам болезни относятся одно- или двустороннее воспаление околоушной и/или поднижнечелюстной слюнных желёз (90% случаев), асептический менингит (~15% случаев), временную потерю слуха (~4%), энцефалит (~0,1%), орхит (в 20–38% случаев у мужчин в постпубертатном периоде) и оофорит (в 0,5–7% случаев у женщин) [4].

С целью вакцинопрофилактики ЭП применяется живая паротитная вакцина (ЖПВ). В настоящее время доступны как моно-, так и поливалентные вакцинные препараты (паротит, корь–паротит, корь–паротит–краснуха). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2020 г. 123 государства из 193 её членом включили противопаротитную вакцинацию в календари прививок [5]. В странах, где осуществляются подобные мероприятия по иммунизации, отмечается существенное снижение заболеваемости ЭП [5, 6].

В российский национальный календарь профилактических прививок однократная вакцинация против ЭП входит с 1980 г. наряду с иммунизацией от кори в возрасте 15–18 мес. Начиная с 1997 г. предусмотре-

но двукратное введение ЖПВ: введение первой дозы в 12-месячном возрасте, ревакцинация – в 6-летнем. В 2019 г. зарегистрирована первая отечественная трёхвалентная (корь–краснуха–паротит) вакцина Вактривир, по безопасности и иммуногенности сопоставимая с широко применяемым вакцинным препаратом Приорикс [7].

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), по состоянию на 2021 г. на территории России зарегистрировано 7 вакцин против ЭП, из них 3 – отечественного производства: Вактривир, паротитная и паротитно-коревая культуральные живые вакцины [8].

Принятая в 2021 г. нацпрограмма по элиминации кори и краснухи и достижению спорадической заболеваемости ЭП в Российской Федерации предусматривает решение к 2025 г. ряда определённых задач. Предполагаются, в частности, достижение и поддержание 95% охвата вакцинацией против ЭП детей в декретированных группах и взрослых из групп риска, создание и интеграция эпидемиологического надзора за ЭП в систему соответствующих мероприятий по кори и краснухе.

### Особенности структуры вируса эпидемиологического паротита

ВЭП относится к семейству *Paramyxoviridae*. Диаметр вирусных частиц составляет 150–250 нм, форма их может варьировать от сферической до плеоморфной. Вирион состоит из нуклеокапсида, построенного по спиральному типу симметрии, и внешней липидной оболочки, имеющей происхождение из клетки организма-хозяина [3].

Геном вируса представлен одноцепочечной несегментированной РНК отрицательной полярности длиной 15 834 п.н. При этом 7 неперекрывающихся генов кодируют соответствующие структурные белки: нуклеокапсид (N), фосфопротеин (P), матричный (M), фузионный (F) и малый гидрофобный (SH) белки, гемагглютинин-нейраминидазу (HN), а также полимераза («большой» белок L). Геномная РНК служит матрицей для синтеза аналогичной молекулы с положительной полярностью. Она, в свою очередь, выполняет роль матрицы для транскрипции вирусных белков и синтеза геномной РНК в процессе репликации [3, 9].

### Изучение генетического разнообразия возбудителя эпидемиологического паротита

Возбудитель ЭП серологически монотипичен, однако имеющиеся данные свидетельствуют о циркуляции его различных генетических вариантов. Кроме того, экспериментальные исследования демонстрируют сниженную перекрёстную нейтрализацию иммунной сывороткой *in vitro* генетически отдалённых штаммов ВЭП [10]. Значение подобного феномена для разных генотипов с точки зрения эффективности вакцинации ещё предстоит определить, поэтому изучение генетического разнообразия вируса актуально с точки зрения как непосредственно молекулярной

эпидемиологии, так и совершенствования направленной иммунопрофилактики инфекции.

Лабораторные исследования по определению вирусной РНК у больных с подозрением на ЭП и изучению генотипов циркулирующих штаммов ВЭП могут стать важной составной частью системы эпиднадзора. Несмотря на то что генетическое типирование вируса в настоящее время не является индикатором качества надзора за инфекцией, подход к характеристике каждого случая с использованием информации о генотипе может быть важен для определения цепочек передачи возбудителя.

ВОЗ рекомендует при описании генетических характеристик генотипов ВЭП применять стандартную методику. С целью генотипирования используются данные сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей гена *SH* (316 п.н.) выделенного

штамма с референсными. В отсутствие подобной возможности применяется альтернативный подход, заключающийся в определении нуклеотидной последовательности *HN*-гена (1749 п.н.) [4, 11, 12].

Унифицированная номенклатура генотипов ВЭП предложена ВОЗ в 2012 г. Выделение генетических вариантов основано на сравнительном анализе нуклеотидной последовательности гена *SH*. Степень различий нуклеотидных последовательностей *SH*- и *NH*-генов для разных генотипов может варьироваться от 5 до 20% и от 2 до 9% соответственно [4, 11, 12].

Современная номенклатура ВЭП включает 12 генотипов, для каждого из которых определены 2 референс-штамма (табл. 1).

Несмотря на ограниченный объем информации относительно генетического разнообразия ВЭП, инициатива организаций здравоохранения ряда стран

Таблица 1. Референс-штаммы генотипов вируса эпидемического паротита [4]

Table 1. Reference strains for genotypes of mumps orthorubulavirus [4]

Генотип Genotype	Название референс-штамма [генотип] (историческое имя) Reference strain name [genotype] (historical name)	Ген Gene	
		Код в GenBank GenBank ID	
		<i>SH</i>	<i>HN</i>
A	MuVi/Boston.USA/0.45[A] (Enders/USA45)	GU980052	GU980052
	MuVi/Pennsylvania.USA/13.63[A] (VAC) (Jeryl Lynn 5)	AF338106	AF338106
B	MuVi/Urabe.JPN/0.67[B] (Urabe AM-9)	AB000388	AB000388
	MuVi/Himeji.JPN/24.00[B] (Himeji89)	JQ945269	JQ946041
C (E)	MuVi/Zagreb.HRV/39.98[C] (9218/Zg98)	EU370206	EU370206
	MuVi/Stockholm.SWE/46.84[C] (V34)	JQ945268	JQ999999
D	MuVi/Ge9.DEU/0.77[D] (Ge9)	JQ945275	JQ946039
	MuVi/Nottingham.GBR/19.04[D]	JQ034452	JQ034464
F	MuVi/Shandong.CHN/4.05[F] (SD9)	EU780221	JQ034463
	MuVi/Zhejiang.CHN/11.06/1[F] (ZJ06-1)	JQ945272	JQ946034
G	MuVi/Gloucester.GBR/32.96[G] (Glouc1/UK96)	AF280799	AF280799
	MuVi/Sheffield.GBR/1.05[G]	EU597478	JQ946046
H	MuVi/Bedford.GBR/0.89[H] (Be1)	JQ945273	JQ946035
	MuVi/Ulaanbaatar.MNG/22.09[H] (MNG09-024)	AB600843	AB600843
I	MuVi/Akita.JPN/42.93[I] (Odate1)	JQ945274	JQ946037
	MuVi/Dg1062.KOR/46.98[I] (Dg1062/Korea/98)	AY309060	AY309060
J	MuVi/Leeds.GBR/9.04[J]	JQ945271	JQ946033
	MuVi/Sapporo.JPN/12.00[J] (Sapporo K-4)	AB105475	JQ946044
K (M)	MuVi/RW154.USA/0.70s[K] (RW154)	JQ945276	JQ946040
	MuVi/Stockholm.SWE/26.83[K] (V28)	JQ945270	JQ946045
L	MuVi/Fukuoka.JPN/41.00[L] (Fukuoka49)	AB105483	JQ946036
	MuVi/Tokyo.JPN/6.01[L] (TokyoS-III-10)	AB105480	JQ946043
N	MuVi/Vector.RUS/0.53[N] (VAC) (L3/Russia/Vector)	AY508995	AY508995
	MuVi/L-Zagreb.HRV/0.71[N] (VAC) (L-Zagreb)	AY685920	AY685920
Неклассифицированные штаммы	MuVi/Taylor.GBR/0.50s (Tay/UK50s)	AF142774	JQ946042
	MuVi/Tokyo.JPN/0.93 (MP93-N)	AB003415	AB003415
	MuVi/London.GBR/3.02 (UK02-19)	AY380077	JQ946038

**Примечание.** В скобках указаны исторические наименования штаммов.

**Note.** Historical names of strains are indicated in brackets.



по включению молекулярных исследований в комплекс мероприятий по эпиднадзору ведёт к постепенному накоплению генетических данных и дальнейшему совершенствованию классификации. Установлено, что штаммы, ранее классифицированные как принадлежащие самостоятельным генотипам E и M, в эволюционном отношении очень близки к генотипам C и K. Данное наблюдение позволило объединить эти генетические группы [3]. В то же время некоторые штаммы не могут быть отнесены ни к одному из известных генотипов и считаются неклассифицированными, что указывает на незавершённость номенклатуры и возможность существования не описанных до настоящего времени геновариантов вируса.

Следует отметить, что в молекулярно-эпидемиологических исследованиях единообразие наименований вариантов вирусов столь же важно, как и стандартизация подхода к генотипированию. Принципы наименования выделенных штаммов ВЭП идентичны таковым в отношении возбудителей кори и краснухи и заключаются в использовании определённых обозначений [4, 13]:

- MuVi – указывает на изолят вируса как источник нуклеотидной последовательности; MuVs – означает получение вирусных нуклеотидных последовательностей из биологического материала больного;
- город/регион, в котором выделен штамм;
- страна, обозначаемая трёхбуквенным кодом ISO;
- порядковый номер эпидемиологической недели, в течение которой изолирован штамм (от 1 до 53), и календарный год;

- порядковый номер штамма в случае, если на протяжении недели выделено >1 штамма;
- генотип, к которому относится штамм;
- VAC – обозначение для случаев, связанных с недавней вакцинацией и обнаружением вакцинных штаммов.

В производстве ЖПВ применяются аттенуированные штаммы вируса разных генотипов. Так, выделенный в Соединённых Штатах Америки (США) в 60-е гг. прошлого века штамм Jeryl Lynn и его производные (входящие в состав вакцин Приорикс и Приорикс-Тетра) относятся к генотипу А. Штамм Urabe AM9, впервые полученный в Японии в конце 1960-х гг. и являющийся компонентом вакцинных препаратов французского производства Тримовакс и Имовакс, принадлежит генотипу В. Наконец, Leningrad-3, на основе которого производятся отечественные противопаротитные вакцины (моновакцина паротитная, вакцина паротитно-коревая, вакцина Вактривир), входит в генотип N. К последнему принадлежит и штамм Leningrad-Zagreb – компонент трёхвалентной вакцины против кори, краснухи и паротита (Serum Institute of India Pvt. Ltd., Индия).

Как уже указывалось, на территории РФ зарегистрировано 7 вакцинных препаратов разных производителей; их перечень приведён в табл. 2.

#### Глобальное генетическое разнообразие вируса эпидемического паротита

На сегодняшний день ЭП представляет собой менее контролируемую инфекцию по сравнению с корью и краснухой. С учётом отсутствия единой глобальной

Таблица 2. Вакцины против эпидемического паротита, зарегистрированные в Российской Федерации [8]

Table 2. Mumps vaccines registered in the Russian Federation [8]

Вакцина Vaccine	Изготовитель, страна Manufacturer company, country	Штамм Strain	Генотип Genotype
Вактривир, комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая Vactrivor cell culture-based live measles-mumps-rubella combined vaccine	АО «НПО «Микроген» (Россия) NGO Microgen JSC (Russia)	Leningrad-3	N
Приорикс-Тетра Priorix-Tetra	ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз с.а. (Бельгия) GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Belgium)	RIT 4385	A
Приорикс Priorix	ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз с.а. (Бельгия) GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Belgium)	RIT 4385	A
Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная Live attenuated measles-mumps-rubella vaccine	Серум Инститют оф Индия Пвт. Лтд. (Индия) Serum Institute of India Pvt. Ltd. (India)	Leningrad-Zagreb	N
М-М-Р II M-M-R II	Мерк Шарп и Доум Б.В. (США) MERCK SHARP & DOHME, B.V. (USA)	Jeryl Lynn	A
Вакцина паротитно-коревая культуральная живая Live cell culture-based mumps-measles vaccine	АО «НПО «Микроген» (Россия) NGO Microgen JSC (Russia)	Leningrad-3	N
Вакцина паротитная культуральная живая Live cell culture-based mumps vaccine	АО «НПО «Микроген» (Россия) NGO Microgen JSC (Russia)	Leningrad-3	N

инициативы в отношении ЭП и систем мониторинга циркуляции возбудителя эксперты ВОЗ рекомендуют депонировать данные генетического анализа генома вируса в базу GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)) [4].

В репозитории GenBank содержится 9389 записей о нуклеотидных последовательностях (316 п.н) *SH*-участка ВЭП, определение которых лежит в основе генотипирования вируса. Обращает на себя внимание факт неравномерного географического представительства генетической принадлежности вариантов: 68% всех записей относятся к штаммам, выделенным на территории США (3587 записей), Канады (2621 запись) и Испании (1179 записей). При анализе сведений отмечено также различное соотношение штаммов тех или иных генотипов: генотипу А принадлежат 0,07% штаммов, генотипу N – 0,13%, L – 0,15%, В – 0,3%, J – 0,7%, D – 0,96%, I – 0,99%, К (М) – 1%, С (Е) – 1,8%, Н – 2%, генотипу F принадлежат 4,2% и генотипу G – 87,6% штаммов.

Согласно имеющимся данным, относящиеся к генотипам А и В штаммы эпизодически выявляются преимущественно в ситуациях, связанных с недавней проведенной вакцинацией. Первые штаммы генотипа А изолированы в начале 1950-х гг. в США [12]; последний ассоциированный с данным генотипом эпизод относится к 2018 г. (Испания) [15]. Вакцинные штаммы В выделены преимущественно на территории Японии [14], однако имеются данные о единичных случаях изоляции диких штаммов этого генотипа в Китайской Народной Республике (КНР) в 2009 г. [16] и Канаде (2016 г.) [17].

Изоляты генотипа N также относятся к вакцинным, однако их выявление в связи с недавней иммунизацией происходит значительно реже по сравнению с другими вакцинными штаммами. По нашему мнению, это может быть обусловлено отсутствием системы генетического мониторинга циркуляции ВЭП в странах, где применяются вакцины на основе штаммов генотипа N. Имеются сообщения об эпизодической детекции вакцинных штаммов N в Беларуси [18] и Индии (2012 г.) [19]. Сведения о трансмиссии диких изолятов генотипа N на протяжении 2011–2018 гг. получены из Бразилии [20], Испании [15] и Канады [21].

Генотип L выявлен на ограниченной территории; в 60-е гг. прошлого столетия принадлежащие к нему штаммы циркулировали в Нидерландах [22], а в 2000–2001 гг. – в Японии [23].

Относящиеся к генотипу J штаммы изолированы впервые в Великобритании в 1997 г., где до 2006 г. регистрировалась их передача [24, 25]. Ассоциированные с генотипом вспышки заболевания имели место в Таиланде за период 2007–2008 гг. [26] и Лаосе на протяжении 2012–2013 гг. [27]. Эпизодическая изоляция штаммов J отмечена в 2000–2011 гг. на территории Японии [23], Малайзии [12], Тайваня [28], Швеции [29], КНР [30], США [31] и Испании [16].

Далее, штаммы ВЭП генотипа D впервые выделены в Нидерландах в начале 1960-х гг., где они активно циркулировали до 1982 г. [22]. Кроме того, длительная

трансмиссия этих вариантов существовала в Великобритании в 1996–2004 гг. [24], Испании в 2009–2019 гг. [33], Канаде в 2004–2018 гг. [34]. Спорадические случаи ЭП, ассоциированные с генотипом D, зарегистрированы в 2019 г. в США [35] и Канаде [36].

Генотип I обнаружен в Японии в 1993 г. [4], однако наибольшее распространение он получил на территории Республики Корея, где практически непрерывно циркулировал в течение 2007–2012 гг. [36]. Сообщалось о единичном случае изоляции штамма I в Канаде (2013 г.) [21].

Вирусы генотипа K впервые зарегистрированы на территории США в 1970 г. [4]. Преимущественными ареалами циркуляции принадлежащих к нему штаммов были в 1987–1990 гг. Испания [37], на протяжении 2007–2019 гг. – Бразилия [38], США [31, 39], Канада [17] и Швеция [40]. В 2018–2019 гг. в США [41] и Нидерландах [41] зарегистрированы спорадические случаи ЭП, связанные с генотипом K.

Генотип C выделен в Нидерландах в 1980 г. [22] и характеризуется наиболее широкой распространённостью в Индии, где с 2011 до 2020 гг. [42, 43] наблюдалась активная трансмиссия его штаммов. В течение 2011–2020 гг. связанные с генотипом случаи инфекции зарегистрированы также в государствах Северной Америки [22, 39] и Европы [44, 45].

Принадлежащие генотипу H варианты впервые изолированы в Дании (1988 г.) [4]. С конца 1990-х гг. генотип характеризуется достаточно широким географическим распространением. Составляющие его штаммы детектированы в Великобритании на протяжении 1989–2002 гг. [12], в Испании в 2010–2019 гг. [15], в Канаде в течение 2007–2018 гг. [17], Республике Корея в период 2007–2012 гг. [38], в Монголии в 2009 г. [46], в Сербии в 2009 г. [47], в США за 2010–2012 гг. [39]. Кроме того, ряд штаммов выделен на территории Тайваня в 2009–2014 гг. [28], Турции в 2005–2007 гг. [48], Швеции в 2007–2018 гг. [49, 50] и Японии в 2000–2004 гг. [14]. Последняя изоляция штамма ВЭП генотипа H отмечена в Норвегии (середина 2019 г.) [51].

Что касается генотипа F, то его штаммы, будучи впервые выделены в Японии в 1998 г. [52], до настоящего времени имеют широкое распространение на территории стран Восточной Азии (КНР [53–55], Республика Корея [34], Монголия [56]). Наиболее активная циркуляция их отмечена в КНР [52]. Данные о распространении штаммов генотипа в других регионах указывают на единичные случаи изоляции его вариантов в Канаде [17], США [31], Нидерландах [12] и Швеции [57].

В соответствии с данными, имеющимися в базе GenBank, превосходящим остальные геноварианты ВЭП по распространённости является генотип G: ему принадлежит наибольшее количество охарактеризованных штаммов (87,6%). Впервые штамм генотипа выделен на территории Индии в 1986 г. [58]. Согласно имеющимся сведениям о генетической принадлежности ВЭП, с 2004 г. заболеваемость ЭП в странах Северной Америки и Европы определяется преиму-



щественно генотипом G. С ним ассоциированы последние вспышки заболевания в США [31], Канаде [17, 21, 35, 59], Нидерландах [41, 60], Норвегии [61] и Швеции [45, 62] на протяжении 2017–2020 гг.

В условиях отсутствия единой глобальной системы мониторинга циркуляции ВЭП и данных о его генетическом разнообразии в большинстве регионов мира чёткая географическая кластеризация вирусных генотипов не представляется возможной. Однако существуют предположения о преимущественной циркуляции генотипов D и G в Западном полушарии; генотипов F, C и I на территории Азиатско-Тихоокеанского региона; B, H, J и K – в Южном полушарии [4].

### Штаммы вируса эпидемического паротита, выделенные на территории Российской Федерации

Данные о генотипах штаммов, изолированных на территории РФ, весьма ограничены: до настоящего времени охарактеризованы только 3 штамма ВЭП дикого типа, принадлежащих генотипам C и H. В международной базе GenBank опубликованы результаты секвенирования 4 российских изолятов ВЭП, из которых 1 относится к вакцинным штаммам (Leningrad-3) и 3 – к вирусам дикого типа (табл. 3).

Генотип H также характеризуется широким географическим распространением [4, 12, 14, 15, 17, 38, 39, 46–51]. На филогенетическом дереве, построенном на основании нуклеотидной последовательности 316 п.н. SH-гена, прослеживаются 2 кластера, которые условно можно обозначить как «Восточная Азия» и «Европа–Северная Америка» (рисунк). Штамм MuVi/Novosibirsk.RUS/10.03 данного генотипа, выделенный Новосибирске в 2003 г., входит в один субкластер с американскими штаммом (изолирован в 2010-е гг.).

Генотип C, вероятно, имеет преимущественное распространение в Индии, Европе и странах Северной

Америки [22, 39, 42–45]. При этом отчётливая географическая кластеризация штаммов не прослеживается: внутри генотипа формируются 3 субкластера, 2 из которых включают в себя вирусы, выделенные в Европе на протяжении середины 1980-х – начала 2000-х гг. («Европа 1», «Европа 2»). Ещё один субкластер представлен последовательностями из Индии и США. Российские штаммы генотипа C, изолированные на территории Западной Сибири в период 1994–2003 гг. кластеризуются с вариантами, циркулировавшими в Европе до 2000 г., однако имеют существенные различия.

Опубликованная в репозитории GenBank последовательность ВЭП генотипа N MuVi/Vector.RUS/0.53 принадлежит вакцинному штамму Leningrad-3.

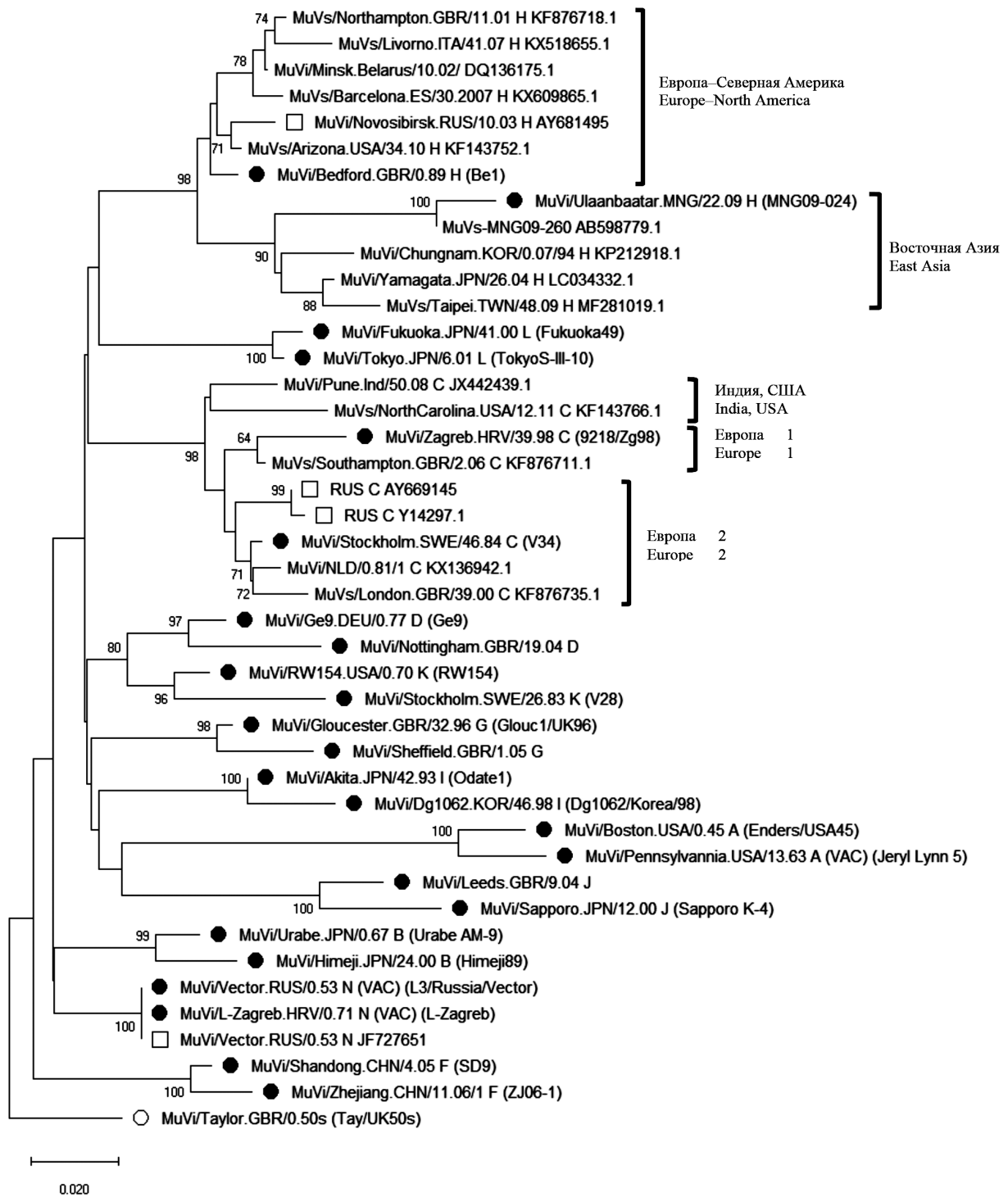
### Заключение

В настоящее время ВОЗ не ставит задачу элиминации ЭП, в рамках реализации которой было бы необходимо внедрение в эпидемиологическую практику глобального мониторинга циркуляции диких штаммов возбудителя. Сведения о циркулирующих генотипах ограничены и публикуются с задержкой в несколько лет; отсутствие специализированной базы генетических данных делает затруднительным анализ изолятов вируса с точки зрения определения ареала циркуляции и её продолжительности, возможных источников импортирования.

Тем не менее с учётом принятия национальной программы «Элиминация кори и краснухи, достижение sporadической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)» и национального плана по её реализации представляется целесообразным проведение исследований по мониторингу циркуляции диких штаммов ВЭП в России и включение их в систему эпиднадзора за ЭП. Полу-

Таблица 3. Краткая характеристика российских штаммов вируса эпидемического паротита, депонированных в GenBank  
 Table 3. Brief characteristics of Russian strains of mumps virus deposited in GenBank

Код GenBank GenBank ID	Название штамма [генотип] (историческое имя) Strain name [genotype] (historical name)	Тип штамма Strain type	Автор записи Registration author	Длина последовательности Sequence length
AY681495	MuVi/Novosibirsk.RUS/10.03[H]	Дикий Wild	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Россия) State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Russia)	Полный геном (15 384 т.н.) Complete genome (15,384 bp)
AY669145	Отсутствует [C] None [C]	Дикий Wild	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Россия) State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Russia)	Полный геном (15 384 т.н.) Complete genome (15,384 bp)
Y14297	Отсутствует [C] None [C]	Дикий Wild	Институт Роберта Коха (Германия) Robert Koch Institute (Germany)	Ген SH (396 т.н.) SH-gene (396 bp)
JF727651	MuVi/Vector.RUS/0.53[N] (VAC) (L3/Russia/ Vector)	Вакцинный Vaccine	АО «НПО «Микроген» (Россия) NGO Microgen JSC (Russia)	Полный геном (15 384 т.н.) Complete genome (15,384 bp)



**Рис.** Иллюстрация филогенетических взаимоотношений штаммов вируса эпидемического паротита, изолированных на территории Российской Федерации и других стран.

**Примечание.** Филогенетическое дерево построено в программе MEGA X на основании нуклеотидной последовательности 316 т.н. гена SH с использованием трёхпараметрической модели эволюции Тамуры T92 (Tamura 3-parameter) по k-алгоритму ближайших соседей. В анализ были включены 1–3-я и некодирующие позиции. Количество сиквенсов  $n = 43$ . Символом «●» обозначены референс-штаммы соответствующих генотипов, «□» – российские штаммы, «○» – внешняя группа. Числовые значения в узлах дерева – процентные величины от 500 бутстреп-репликатов, поддерживающих группу. В качестве внешней группы взят неклассифицированный штамм MuVi/Taylor.GBR/0.50s (Tay/UK50s).

**Fig.** Illustration of phylogenetic relationships of mumps virus strains isolated in the Russian Federation and in other countries.

**Note.** The phylogenetic tree was built in MEGA X software based on the analysis of the 316 bp SH gene nucleotide sequence using the Tamura 3-parameter evolution model T92 with the k-nearest neighbor join algorithm. Codon positions included were 1<sup>st</sup> + 2<sup>nd</sup> + 3<sup>rd</sup> + noncoding. The number of sequences  $n = 43$ . Symbol «●» is genotypes reference strains, «□», Russian strains, and «○», out-group. The numbers in the tree nodes are the percentage of 500 bootstrap replicates that support the group. Unclassified virus strain MuVi/Taylor.GBR/0.50s (Tay/UK50s) was taken as an out-group.

ченные данные позволят оценить спектр циркулирующих генотипов и в дальнейшем разработать подходы по внедрению систематического геномониторинга заболевания на территории страны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г. Оценка и управление рисками для здоровья как эффективный инструмент решения задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации. *Анализ риска здоровью*. 2013; (1): 4–14.
2. Dittrich S., Hahné S., van Lier A., Kohl R., Boot H., Koopmans M., et al. Assessment of serological evidence for mumps virus infection in vaccinated children. *Vaccine*. 2011; 29(49): 9271–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.072>
3. Hviid A., Rubin S., Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008; 371(9616): 932–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5)
4. Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2012; 87(22): 217–24.
5. ВОЗ. Охват иммунизацией. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (accessed January 16, 2021).
6. Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007; 82(07): 51–60.
7. Фельдблюм И.В., Романенко В.В., Субботина К.А., Меньшикова М.Г., Окунева И.А., Мусихина А.Ю., и др. Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактривир при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021; 20(1): 32–43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43>
8. Государственный реестр лекарственных средств. Паротит. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=паротит&m=mnn> (accessed January 14, 2021).
9. Maganga G.D., Iroungou B.A., Bole-Feysot C., Leroy E.M., Touré Ndouo F.S., Berthet N. Detection of measles, mumps, and rubella viruses. In: Stephenson J., Warnes A., eds. *Diagnostic Virology Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010: 183–93. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-817-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-817-1_11)
10. Jin L., Örvell C., Myers R., Rota P.A., Nakayama T., Forcic D., et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(2): 85–101. <https://doi.org/10.1002/rmv.1819>
11. Шульга С.В., Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Чехляева Т.С., Герасимова А.Г., Мамаева Т.А., и др. Методические рекомендации МР 3.1.2.0135–18. Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи. М.; 2019. Available at: <https://pdf.standartgost.ru/catalog/Data2/1/4293730/4293730377.pdf> (accessed January 14, 2021).
12. Aoki Y., Matoba Y., Tanaka S., Yahagi K., Itagaki T., Katsushima F., et al. Chronological changes of mumps virus genotypes in Japan between 1999–2013. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2016; 48(7): 524–9. <https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1163730>
13. Castellanos A., Gavilan A.M., Echevarria J.E., Fernandez-Garcia A. Increase in variability of mumps virus genotype G strains in Spain, 2005–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN567354.1> (accessed January 14, 2021).
14. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Mumps virus small hydrophobic (SH) protein gene detected in Hong Kong. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset/?term=KF031046.1> (accessed January 14, 2021).
15. Hiebert J., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset/?term=MN911767.1> (accessed January 14, 2021).
16. Semeiko G., Hubschen J., Shimanovich V., Svirchevskaya E., Yermalovich M., Muller C., et al. Mumps in Republic of Belarus. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KC192656.1> (accessed January 14, 2021).
17. Jeevan M., Thangam M. Mumps virus strain MuVi/Chennai. IND/23.12[N](Vac) small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/JX894237.1> (accessed January 14, 2021).
18. Benega A., de Paiva T.M. Mumps virus genotypes identified during disease outbreaks in the state of São Paulo, Brazil: 2011–2016. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*. 2016; 75: 1712.
19. Hiebert J., Schulz H., Zubach V., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1796908945](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1796908945) (accessed January 14, 2021).
20. Vermeire T., Gouma S., Van Gucht S., Martens L., Hutse V., Cremer J., et al. Differences among mumps virus surface proteins between genotype G and other genotypes and their potential effect on mumps virus immunity and pathogenesis. *J. Clin. Virol.* 2016; (82): S20.
21. Inou Y., Nakayama T., Yoshida N., Uejima H., Yuri K., Kamada M., et al. Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J. Med. Virol.* 2004; 73(1): 97–104. <https://doi.org/10.1002/jmv.20065>
22. Jin L., Beard S., Brown D.W. Genetic heterogeneity of mumps virus in the United Kingdom: identification of two new genotypes. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(3): 829–33. <https://doi.org/10.1086/314957>
23. Cui A., Myers R., Xu W., Jin L. Analysis of the genetic variability of the mumps SH gene in viruses circulating in the UK between 1996 and 2005. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9(1): 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.10.004>
24. Pattamadilok S., Incomserb P., Sungdee A., Lukebua A., Kumperasart S. Characterization of Mumps virus genotypes in Thailand during 2007–2008: first report. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=169907848](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=169907848) (accessed January 14, 2021).
25. Hübschen J.M., Vilivong K., Souvannaso C., Black A.P., Lütteke N., Samoury B., et al. High prevalence of mumps in Lao People's Democratic Republic. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(10): PO664–O671. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12586>
26. Cheng W.Y., Liu M.T. Molecular characteristics of mumps viruses isolated in Taiwan from 2006 to 2016. *Heliyon*. 2018; 4(2): e00518. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00518>
27. Wiman A., Brytting M. Mumps virus strain MuVs/Malmo. SWE/35.08 SH (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KF840219.1> (accessed January 14, 2021).
28. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Mumps virus strain MuVs/HongKong.CHN/10.09 genotype J small hydrophobic protein gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KF297615.1> (accessed January 14, 2021).
29. Rivaller P., Hickman C., Rota P. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KF143768.1> (accessed January 14, 2021).
30. Castellanos A., Gavilan A.M., Echevarria J.E., Fernandez-Garcia A. Increase in variability of mumps virus genotype G strains in Spain, 2008–2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MT858762.1> (accessed January 14, 2021).
31. Sherrard L., Hiebert J., Cunliffe J., Mendoza L., Cutler J. Measles surveillance in Canada: 2015. *Can. Comm. Dis. Rep.* 2016; 42(7): 139–45. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i07a01>
32. McNall R.J., Hickman C., Rota P. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KM104659.2> (accessed January 14, 2021).
33. Hiebert J., Schulz H., Zubach V., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1796908941](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1796908941) (accessed January 14, 2021).
34. Kim S.T., Kim Y.J., Yang J.S., Nam J.G., Kim K., Kim S.S., et al. Genetic characteristics of mumps viruses isolated in Korea from 2007 to 2012. *J. Med. Virol.* 2016; 88(9): 1479–86. <https://doi.org/10.1002/jmv.24515>
35. Cilla G., Montes M., Zapico M.S., Piñeiro L., Satrustegi M., Pérez-Yarza E.G., et al. Genetic characterization of historical epidemic mumps viruses in northern Spain, 1987–1990. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 28: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.025>



38. Urbano P.R., Fujita D.M., Romano C.M. Reemergence of mumps in São Paulo, Brazil – the urgent need for booster shot campaign to prevent a serious infectious disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017; 50(4): 535–8. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0320-2016>
39. Wharton A.K., Hickman C.J., Rota P.A. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN639479.1> (accessed January 14, 2021).
40. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=742524649](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=742524649) (accessed January 14, 2021).
41. Bodewes R., van de Nes-Reijnen L. Molecular surveillance mumps viruses in the Netherlands, 2018–2019. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1654161158](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1654161158) (accessed January 14, 2021).
42. Sarmah K., Sarma K., Borkakoty B. Circulating Genotypes of MuV in Assam. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=2104551332](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=2104551332) (accessed January 14, 2021).
43. Mag R., Rao C. Genotyping of Mumps virus. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1170980933](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1170980933) (accessed January 14, 2021).
44. Baggieri M., Rovida F., Marchi A., Zoncada A., Fornabaio C., Bucci P., et al. A case of mumps encephalitis imported to Italy from India. *J. Med. Virol.* 2020; 92(12): 2894–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.26263>
45. Tallo T., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1479792882](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1479792882) (accessed January 14, 2021).
46. Kidokoro M., Tuul R., Komase K., Nymadawa P. Characterization of mumps viruses circulating in Mongolia: identification of a novel cluster of genotype H. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(5): 1917–25. <https://doi.org/10.1128/JCM.02387-10>
47. Nedeljkovic J.M., Rakic Adrovic S. Mumps strains isolated in Serbia in 2009. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=374278706](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=374278706) (accessed January 14, 2021).
48. Akcali A., Yilmaz N., Uyar Y., Ertek M., Buzgan T. Genotyping of mumps virus circulating in Turkey in the 2006–2007 winter season. *Arch. Virol.* 2009; 154(11): 1807–12. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0519-1>
49. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus SH (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=578024378](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=578024378) (accessed January 14, 2021).
50. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1043500449](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1043500449) (accessed January 14, 2021).
51. Dembinski J.L. Mumps virus genotype H strain MuVs/Oslo. NOR/31.19[H] small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MT339433.1> (accessed January 14, 2021).
52. Akiyoshi K., Suga T. Genotyping of mumps virus strains detected in Kobe city from 1991 to 2012. *Jpn J. Infect. Dis.* 2014; 67(4): 323–6. <https://doi.org/10.7883/yoken.67.323>
53. Cui A., Zhu Z., Chen M., Zheng H., Liu L., Wang Y., et al. Epidemiologic and genetic characteristics of mumps viruses isolated in China from 1995 to 2010. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 384–90. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.12.005>
54. Cui A., Zhu Z., Hu Y., Deng X., Sun Z., Zhang Y., et al. Mumps epidemiology and mumps virus genotypes circulating in mainland China during 2013–2015. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169561>
55. Ma J., Li S., Wang P., Han F., Wang Q., Huo Y. Mumps virus genotype F small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1834471515](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1834471515) (accessed January 14, 2021).
56. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Small hydrophobic protein gene sequence of Mumps virus detected in Mongolia in 2011. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=530330281](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=530330281) (accessed January 14, 2021).
57. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus SH (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=578003373](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=578003373) (accessed January 14, 2021).
58. Gogate S.S., Vaidya S.R., Chowdhury D.T., Kumbhar N.S. Mumps virus genotypes circulating in Pune, India. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/JX442440.1> (accessed January 14, 2021).
59. Hiebert J., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=1796906304](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=1796906304) (accessed January 14, 2021).
60. Bodewes R., van Rooijen K., Cremer J., Veldhuijzen I.K., van Binnendijk R. Optimizing molecular surveillance of mumps genotype G viruses. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69: 230–4. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.02.005>
61. Dembinski J.L. Mumps virus genotype G strain MuVs/Fredrikstad. NOR/13.20[G] small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MT339438.1> (accessed January 14, 2021).
62. Tallo T. Mumps virus genotype G small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore\\_popset&IdsFromResult=2065478238](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_popset&IdsFromResult=2065478238) (accessed January 14, 2021).

## REFERENCES

- Onishchenko G.G. Health risk assessment and management as an effective tool to solve issues to ensure the health and epidemiological well-being of the Russian Federation population [*Otsenka i upravlenie riskami dlya zdorov'ya kak effektivnyy instrument resheniya zadach obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii*]. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (1): 4–14. (in Russian)
- Dittrich S., Hahné S., van Lier A., Kohl R., Boot H., Koopmans M., et al. Assessment of serological evidence for mumps virus infection in vaccinated children. *Vaccine*. 2011; 29(49): 9271–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.072>
- Hviid A., Rubin S., Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008; 371(9616): 932–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5)
- Mumps virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013; (1): 4–14.
- WHO. Immunization coverage. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (accessed January 16, 2021).
- Mumps virus vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007; 82(07): 51–60.
- Fel'dblyum I.V., Romanenko V.V., Subbotina K.A., Men'shikova M.G., Okuneva I.A., Musikhina A.Yu., et al. Safety and immunological effectiveness of the domestic combined trivaccine for the prevention of measles, rubella and mumps Vaktrevir® in children 12 months and 6 years of age (results of a simple blind multicenter comparative randomized clinical trial) [*Bezopasnost' i immunologicheskaya effektivnost' otechestvennoy kombinirovannoy trivaktsiny dlya profilaktiki kori, krasnukhi i epidemicheskogo parotita Vaktrevir® pri immunizatsii detey 12 mesyatsev i 6 let (rezul'taty prostogo slepogo mul'titsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya)*]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2021; 20(1): 32–43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43> (in Russian)
- State Register of Medicines. Mumps [*Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Parotit*]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=паротит&m=mnn> (in Russian) (accessed January 14, 2021).
- Maganga G.D., Iroungou B.A., Bole-Feysot C., Leroy E.M., Touré Ndouo F.S., Berthet N. Complete genome sequence of mumps virus genotype G from a vaccinated child in Franceville, southeastern Gabon, in 2013. *Genome announcements*. 2014 Dec 24;2(6):e00972-14. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00972-14>
- Nöjd J., Teclé T., Samuelsson A., Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against reinfection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine*. 2001; 19(13-14): 1727–31. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00392-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00392-3)

11. Tipples G., Hiebert J. Detection of measles, mumps, and rubella viruses. In: Stephenson J., Warnes A., eds. *Diagnostic Virology Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2010: 183–93. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-817-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-817-1_11)
12. Jin L., Örvell C., Myers R., Rota P.A., Nakayama T., Forcic D., et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(2): 85–101. <https://doi.org/10.1002/rmv.1819>
13. Shul'ga S.V., Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Chekhlyayeva T.S., Gerasimova A.G., Mamaeva T.A., et al. MR 3.1.2.0135–18. Genetic monitoring of the circulation of measles and rubella viruses [*Metodicheskie rekomendatsii MR 3.1.2.0135–18. Geneticheskii monitoring tsirkulyatsii virusov kori i krasnukhi.*]. Moscow; 2019. Available at: <https://pdf.standartgost.ru/catalog/Data2/1/4293730/4293730377.pdf> (accessed January 14, 2021). (in Russian)
14. Aoki Y., Matoba Y., Tanaka S., Yahagi K., Itagaki T., Katsushima F., et al. Chronological changes of mumps virus genotypes in Japan between 1999–2013. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2016; 48(7): 524–9. <https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1163730>
15. Castellanos A., Gavilan A.M., Echevarria J.E., Fernandez-Garcia A. Increase in variability of mumps virus genotype G strains in Spain, 2005–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN567354.1> (accessed January 14, 2021).
16. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Mumps virus small hydrophobic (SH) protein gene detected in Hong Kong. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset/?term=KF031046.1> (accessed January 14, 2021).
17. Hiebert J., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset/?term=MN911767.1> (accessed January 14, 2021).
18. Semeiko G., Hubschen J., Shimanovich V., Svirchevskaya E., Yermalovich M., Muller C., et al. Mumps in Republic of Belarus. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KC192656.1> (accessed January 14, 2021).
19. Jeevan M., Thangam M. Mumps virus strain MuVi/Chennai. IND/23.12[N](Vac) small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/JX894237.1> (accessed January 14, 2021).
20. Benega A., de Paiva T.M. Mumps virus genotypes identified during disease outbreaks in the state of São Paulo, Brazil: 2011–2016. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*. 2016; 75: 1712.
21. Hiebert J., Schulz H., Zubach V., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=1796908945](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=1796908945) (accessed January 14, 2021).
22. Vermeire T., Gouma S., Van Gucht S., Martens L., Hutse V., Cremer J., et al. Differences among mumps virus surface proteins between genotype G and other genotypes and their potential effect on mumps virus immunity and pathogenesis. *J. Clin. Virol.* 2016; (82): S20.
23. Inou Y., Nakayama T., Yoshida N., Uejima H., Yuri K., Kamada M., et al. Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J. Med. Virol.* 2004; 73(1): 97–104. <https://doi.org/10.1002/jmv.20065>
24. Jin L., Beard S., Brown D.W. Genetic heterogeneity of mumps virus in the United Kingdom: identification of two new genotypes. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(3): 829–33. <https://doi.org/10.1086/314957>
25. Cui A., Myers R., Xu W., Jin L. Analysis of the genetic variability of the mumps SH gene in viruses circulating in the UK between 1996 and 2005. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9(1): 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.10.004>
26. Pattamadilok S., Incomserb P., Sungdee A., Lukebua A., Kumperasart S. Characterization of Mumps virus genotypes in Thailand during 2007–2008: first report. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=169907848](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=169907848) (accessed January 14, 2021).
27. Hübschen J.M., Vilivong K., Souvannaso C., Black A.P., Lütteke N., Samountry B., et al. High prevalence of mumps in Lao People's Democratic Republic. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(10): PO664–O671. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12586>
28. Cheng W.Y., Liu M.T. Molecular characteristics of mumps viruses isolated in Taiwan from 2006 to 2016. *Heliyon*. 2018; 4(2): e00518. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00518>
29. Wiman A., Brytting M. Mumps virus strain MuVs/Malmö. SWE/35.08 SH (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KF840219.1> (accessed January 14, 2021).
30. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Mumps virus strain MuVs/HongKong.CHN/10.09 genotype J small hydrophobic protein gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KF297615.1> (accessed January 14, 2021).
31. Rivaviller P., Hickman C., Rota P. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KF143768.1> (accessed January 14, 2021).
32. Castellanos A., Gavilan A.M., Echevarria J.E., Fernandez-Garcia A. Increase in variability of mumps virus genotype G strains in Spain, 2008–2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MT858762.1> (accessed January 14, 2021).
33. Sherrard L., Hiebert J., Cunliffe J., Mendoza L., Cutler J. Measles surveillance in Canada: 2015. *Can. Comm. Dis. Rep.* 2016; 42(7): 139–45. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i07a01>
34. McNall R.J., Hickman C., Rota P. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KM104659.2> (accessed January 14, 2021).
35. Hiebert J., Schulz H., Zubach V., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=1796908941](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=1796908941) (accessed January 14, 2021).
36. Kim S.T., Kim Y.J., Yang J.S., Nam J.G., Kim K., Kim S.S., et al. Genetic characteristics of mumps viruses isolated in Korea from 2007 to 2012. *J. Med. Virol.* 2016; 88(9): 1479–86. <https://doi.org/10.1002/jmv.24515> (accessed January 14, 2021).
37. Cilla G., Montes M., Zapico M.S., Piñeiro L., Satrustegi M., Pérez-Yarza E.G., et al. Genetic characterization of historical epidemic mumps viruses in northern Spain, 1987–1990. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 28: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.025>
38. Urbano P.R., Fujita D.M., Romano C.M. Reemergence of mumps in São Paulo, Brazil – the urgent need for booster shot campaign to prevent a serious infectious disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017; 50(4): 535–8. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0320-2016>
39. Wharton A.K., Hickman C.J., Rota P.A. Mumps surveillance in the United States. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN639479.1> (accessed January 14, 2021).
40. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=742524649](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=742524649) (accessed January 14, 2021).
41. Bodewes R., van de Nes-Reijnen L. Molecular surveillance mumps viruses in the Netherlands, 2018–2019. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=1654161158](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=1654161158) (accessed January 14, 2021).
42. Sarmah K., Sarma K., Borkakoty B. Circulating Genotypes of MuV in Assam. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=2104551332](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=2104551332) (accessed January 14, 2021).
43. Mag R., Rao C. Genotyping of Mumps virus. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=1170980933](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=1170980933) (accessed January 14, 2021).
44. Baggieri M., Rovida F., Marchi A., Zoncada A., Fornabaio C., Bucci P., et al. A case of mumps encephalitis imported to Italy from India. *J. Med. Virol.* 2020; 92(12): 2894–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.26263>
45. Tallo T., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=1479792882](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=1479792882) (accessed January 14, 2021).
46. Kidokoro M., Tuul R., Komase K., Nymadawa P. Characterization of mumps viruses circulating in Mongolia: identification of a novel cluster of genotype H. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(5): 1917–25. <https://doi.org/10.1128/JCM.02387-10>
47. Nedeljkovic J.M., Rakic Adrovic S. Mumps strains isolated in Serbia in 2009. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide\\_popset&IdsFromResult=374278706](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucleotide&Cmd=Link&LinkName=nucleotide_popset&IdsFromResult=374278706) (accessed January 14, 2021).
48. Akcali A., Yilmaz N., Uyar Y., Ertek M., Buzgan T. Genotyping of mumps virus circulating in Turkey in the 2006–2007 winter sea-

- son. *Arch. Virol.* 2009; 154(11): 1807–12. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0519-1>
49. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus SH (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=578024378](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=578024378) (accessed January 14, 2021).
  50. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=1043500449](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=1043500449) (accessed January 14, 2021).
  51. Dembinski J.L. Mumps virus genotype H strain MuVs/Oslo. NOR/31.19[H] small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT339433.1> (accessed January 14, 2021).
  52. Akiyoshi K., Suga T. Genotyping of mumps virus strains detected in Kobe city from 1991 to 2012. *Jpn J. Infect. Dis.* 2014; 67(4): 323–6. <https://doi.org/10.7883/yoken.67.323>
  53. Cui A., Zhu Z., Chen M., Zheng H., Liu L., Wang Y., et al. Epidemiologic and genetic characteristics of mumps viruses isolated in China from 1995 to 2010. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21: 384–90. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.12.005>
  54. Cui A., Zhu Z., Hu Y., Deng X., Sun Z., Zhang Y., et al. Mumps epidemiology and mumps virus genotypes circulating in mainland China during 2013–2015. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169561>
  55. Ma J., Li S., Wang P., Han F., Wang Q., Huo Y. Mumps virus genotype F small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=1834471515](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=1834471515) (accessed January 14, 2021).
  56. Woo G.K.S., Chan S.C.H., Lo J.Y.C. Small hydrophobic protein gene sequence of Mumps virus detected in Mongolia in 2011. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=530330281](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=530330281) (accessed January 14, 2021).
  57. Wiman A., Brytting M. Mumps orthorubulavirus SH (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=578003373](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=578003373) (accessed January 14, 2021).
  58. Gogate S.S., Vaidya S.R., Chowdhury D.T., Kumbhar N.S. Mumps virus genotypes circulating in Pune, India. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/JX442440.1> (accessed January 14, 2021).
  59. Hiebert J., Severini A. Mumps surveillance in Canada. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=1796906304](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=1796906304) (accessed January 14, 2021).
  60. Bodewes R., van Rooijen K., Cremer J., Veldhuijzen I.K., van Binnendijk R. Optimizing molecular surveillance of mumps genotype G viruses. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69: 230–4. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.02.005>
  61. Dembinski J.L. Mumps virus genotype G strain MuVs/Fredrikstad. NOR/13.20[G] small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT339438.1> (accessed January 14, 2021).
  62. Tallo T. Mumps virus genotype G small hydrophobic protein (SH) gene, complete cds. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore\\_popset&IdsFromResult=2065478238](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/popset?DbFrom=nucore&Cmd=Link&LinkName=nucore_popset&IdsFromResult=2065478238) (accessed January 14, 2021).



НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

© ЕЛАКОВ А.Л., 2022



## Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования

Елаков А.Л.

ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), 109428, Москва, Россия

Бешенство распространено практически повсеместно (за исключением отдельных территорий) и представляет значительную опасность как для животных, так и для человека. Ежегодно во всём мире от этого заболевания погибает около 55 тыс. человек. Только в Российской Федерации за антирабической помощью обращаются ежегодно 400–450 тыс. пациентов. При этом заражение человека в абсолютном большинстве случаев обусловлено контактом с инфицированным животным.

В РФ для специфической профилактики бешенства разработаны, зарегистрированы и применяются ряд культуральных инактивированных антирабических вакцин медицинского и ветеринарного назначения. Эти вакцинные препараты показали высокую эффективность в профилактике инфекции у домашних и сельскохозяйственных животных. В то же время основным резервуаром вируса бешенства (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (ВБ) являются дикие плотоядные (*Mammalia: Carnivora*). С целью их оральной иммунизации используют живые вирусные вакцины из аттенуированных (фиксированных) штаммов ВБ, малоустойчивых во внешней среде. В странах Западной Европы и Северной Америки имеется успешный опыт применения рекомбинантных антирабических вакцинных препаратов, содержащих в составе вирусный ген гликопротеина (G-белка). Подобные вакцины безопасны для человека и животных. В России разработана также векторная антирабическая вакцина на основе аденовируса (*Adenoviridae*), которая может быть использована для борьбы с данной инфекцией.

В настоящее время помимо классического бешенства возрастающую роль приобретают заболевания, вызываемые новыми, не известными ранее лиссавирусами (*Lyssavirus*). Их переносчиками выступают летучие мыши (*Mammalia: Microchiroptera*). Описаны случаи заболевания и гибели людей после контактов с этими животными. В ближайшей перспективе следует ожидать разработку новых вакцинных препаратов, способных обеспечить защиту не только от ВБ, но и от других лиссавирусов.

**Ключевые слова:** бешенство, лиссавирусы, вакцины, обзор

**Для цитирования:** Елаков А.Л. Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 107-114. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

**Для корреспонденции:** Елаков Александр Леонидович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии, ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), 109428, Москва, Россия. E-mail: [alelakov@mail.ru](mailto:alelakov@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт государственного бюджета в соответствии с государственным заданием FGUG-2022-0009.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.01.2022

Принята в печать 23.03.2022

Опубликована 30.04.2022

REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

## Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement

Alexander L. Elakov

FSBSI «Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences», 109428, Moscow, Russia

Rabies is almost ubiquitous (except in certain areas) and poses a significant danger to both animals and humans. Every year around 55,000 people die from this disease worldwide. In the Russian Federation alone 400,000–

450,000 patients annually apply for anti-rabies treatment. In the absolute majority of cases human infection is caused by contact with infected animals.

In RF, a number of cultured inactivated anti-rabies vaccines for medical and veterinary purposes have been developed, registered and used for specific prevention of rabies. These vaccine preparations have shown high effectiveness in preventing infection in domestic and farm animals. At the same time, the main reservoir of the rabies virus (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (RV) are wild carnivores (*Mammalia: Carnivora*). For the purpose of their oral immunization, live virus vaccines from attenuated (fixed) strains of RV that are little resistant in the external environment are used. In Western Europe and North America there is successful experience with recombinant anti-rabies vaccine preparations containing a viral glycoprotein gene (G-protein). Such vaccines are safe for humans and animals. In Russia also had been developed a vector anti-rabies vaccine based on adenovirus (*Adenoviridae*), which can be used to combat this infection.

Currently, in addition to classical rabies, diseases caused by new, previously unknown lyssaviruses (*Lyssavirus*) are becoming increasingly important. Bats (*Mammalia: Microchiroptera*) are their vectors. Cases of illness and death after contact with these animals have been described. In the near future, we should expect the development of new vaccines that will provide protection not only against RV, but also against other lyssaviruses.

**Key words:** rabies, lyssaviruses, vaccines, review

**For citation:** Elakov A.L. Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 107-114 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>

**For correspondence:** Alexander L. Elakov, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher of the Virology Laboratory, FSBSI «Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences», 109428, Moscow, Russia. E-mail: [alelakov@mail.ru](mailto:alelakov@mail.ru)

**Information about the author:**

Elakov A.L., <http://orcid.org/0000-0001-5798-6518>

**Funding.** The study was carried out at the expense of the State budget according to the state task FGUG-2022-0009.

**Conflict of interest.** Author declares no potential conflicts of interest.

Received 26 January 2022

Accepted 23 March 2022

Published 30 April 2022

## Введение

Вирус бешенства (*Mononegavirales: Rhabdoviridae: Lyssavirus*) (ВБ) распространён практически повсеместно, за исключением отдельных островных территорий, Австралии и Антарктиды. Инфицирование им человека приводит к тяжёлому поражению нервной системы, как правило, с летальным исходом. Ежегодно от этого заболевания во всём мире погибают около 55 тыс. человек, причём 90% смертельных случаев регистрируется в Юго-Восточной Азии и Африке. Количество эпизодов инфекции в различных регионах определяется комплексом социальных, политических и экономических факторов [1].

Источником заражения человека бешенством являются больные животные, передающие вирус со слюной при укусе либо других повреждениях, нарушающих целостность кожного покрова [1]. Инфицирование возможно также при трансплантации органов от заражённых доноров [2].

Анализ эпизоотологической ситуации показывает, что на территории Российской Федерации имеются стойкие природные очаги бешенства, поддерживаемые в первую очередь за счёт диких плотоядных (*Mammalia: Carnivora*) – лисиц (*Vulpes vulpes*), енотовидных собак (*Nyctereutes procyonoides*) и других. На долю этих очагов приходится около 50% всех регистрируемых в РФ случаев болезни. В эпизоотический процесс вовлекаются также безнадзорные собаки (*Canis lupus familiaris*) и кошки (*Felis catus domesticus*), которые наряду с дикими

животными представляют серьёзную опасность для человека [3–5].

Ежегодно в России число получающих различные повреждения от животных на протяжении ряда лет составляет 400–450 тыс. человек, из которых более половины нуждаются в специфической лечебно-профилактической (постэкспозиционной) профилактике с назначением антирабической вакцины [6, 7].

## Характеристики антирабических вакцин, применяемых в Российской Федерации

В нашей стране для вакцинации людей зарегистрированы и применяются культуральные концентрированные инактивированные очищенные вакцины как отечественного (из штамма «Внуково-32»), так и зарубежного (из штамма Flury LEP, Sovereign Pharma Pvt. Ltd., Индия) производства [7]. Клиническая практика показывает их высокую эффективность в ходе профилактической и постэкспозиционной вакцинации против бешенства. При этом для проведения последней необходимо до 6 инъекций препарата, что не всегда удобно и нередко ведёт к отказам пациентов от антирабической помощи в полном объёме. Указанное обстоятельство диктует необходимость разработки антирабических вакцин нового поколения, способных создавать полноценный иммунитет к заболеванию при однократной иммунизации.

Арсенал вакцинных препаратов, применяемых с профилактической целью в ветеринарии, существен-

но шире [8]. Культуральные инактивированные отечественные и зарубежные вакцины для парентерального введения у животных, зарегистрированные на территории Российской Федерации, представлены в **таблице**.

Можно видеть, что инактивированные антирабические вакцины разных производителей отличаются значительным разнообразием используемых штаммов ВБ. Кроме того, имеются различия по способам инаktivации вируса и применяемым адьювантам (чаще всего используют гидроксид алюминия  $Al(OH)_3$ ). Наряду с антирабическими моновакцинами существуют поликомпонентные препараты, содержащие помимо субстрата ВБ антигены к другим инфекционным возбудителям в зависимости от вида животных, для которых они предназначены. У собак это могут быть чума плотоядных, парвовирусный и коронавирусный энтериты, аденовирусные инфекции и др.; у кошек – герпесвирусная инфекция, панлейкопения и др.

Важно подчеркнуть, что все инактивированные антирабические вакцины подвергаются проверке на стерильность, безвредность, полноту инаktivации вируса, иммуногенность и другие показатели. Лишь при соответствии перечисленным критериям, включая полное отсутствие живого ВБ и значение иммуногенности  $\geq 1,0$  МЕ, препараты допускаются к использованию в медицинской и ветеринарной практике. Инактивированные антирабические вакцины наиболее безвредны, поскольку не содержат живого инфекционного агента, и вводятся парентерально.

В то же время основным резервуаром бешенства являются дикие животные, для которых практическое применение парентеральных вакцинных препаратов весьма затруднительно. В связи с этим при оральной иммунизации диких плотоядных широко используют живые вакцины из аттенуированных (фиксированных) (PB-97, TC-80) либо генетически модифицированных штаммов (ERA G333) ВБ [9]. Однако следует отметить, что большим недостатком живых антирабических вакцин является их нестабильность в естественных условиях, так как вирус очень быстро теряет активность при положительных температурах [10]. Помимо этого, существует опасность реверсии вируса к патогенному состоянию при длительном применении, так как большинство штаммов небезопасны для нецелевых животных, в особенности грызунов (*Mammalia: Rodentia*).

Наряду с этим оральная иммунизация диких плотоядных во многих странах достаточно часто проводится посредством рекомбинантных вакцин на основе различных вирусов (векторов), имеющих в структуре ген гликопротеина (G-белка) ВБ.

#### **Характеристика структурных компонентов вируса бешенства, ответственных за иммуногенность**

Одна из важных структур ВБ в плане вирулентных и патогенных свойств – гликопротеин (G-белок). Он составляет 44–47% от общего количества белка вириона и имеет 4 различные области: сигнальный

пептид, эктодомен, трансмембранный и цитоплазматический домены [11].

Эктодомен гликопротеина играет ведущую роль в таких патогенетических процессах бешенства, как прикрепление вирионов к мембране клетки (иницирующий момент развития инфекции) и связывание с вируснейтрализующими антителами (АТ). [12] Основные функциональные регионы, включая нейтрализуемые эпитопы, локализованы на эктодомене. В свою очередь, трансмембранный домен помимо обеспечения закоривания и внутриклеточного транспорта гликопротеина необходим для формирования функциональной целостности белка, поскольку растворимые экто- и эндодомены не способны индуцировать протективный иммунитет [13].

На гликопротеине имеется 2 иммунодоминантных сайта: сайт II, формируемый из 2 областей (34–42 и 198–200 а.о.), и III – локализованный в области 330–338 а.о. С этими участками связывается 97% моноклональных АТ [14]. Регион 164–303 а.о. гликопротеина имеет большое значение в патогенности ВБ для животных [15]. Замена одной аминокислоты (аргинина (Arg, R) на глутаминовую кислоту (Glu, E)) в позиции 333 эктодомена G-белка значительно уменьшает патогенные свойства [16]. Подобные мутанты не способны инфицировать нервные клетки в связи с отсутствием возможностей и механизмов распознавания клеточных рецепторов. [17] Кроме того, установлено, что степень патогенности ВБ коррелирует с выраженностью экспрессии G-белка – наиболее мощного иммуногена и индуктора апоптоза. В противоположность авирулентным высокопатогенные штаммы характеризуются низкими уровнями экспрессии гликопротеина, антигенов главного комплекса гистосовместимости (major compatibility complex, MHC) II класса и не индуцируют апоптоз нейронов [18].

В целом гликопротеин ответствен за выработку вируснейтрализующих АТ и формирование иммунного ответа у инфицированных животных. [19] Эти АТ, вырабатываемые при введении G-белка ВБ, служат важным компонентом иммунологических реакций при бешенстве. Именно поэтому данный структурный компонент используется в составе рекомбинантных антирабических вакцин.

#### **Подходы и направления в разработке антирабических вакцин**

В 80-х – 90-х гг. прошлого столетия в странах Европы и Северной Америки широко применялась хорошо зарекомендовавшая себя рекомбинантная оральная вакцина, полученная на основе вируса осповакцины со встроенной в геном последовательностью гена гликопротеина ВБ (vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus, VR-G) [20]. Вакцина обеспечивала эффективную защиту от бешенства лисиц и енотовидных собак при заражении вирулентным штаммом [21–24]. Безопасность ее была поставлена под сомнение после сообщения о заболевании в Соединённых Штатах Америки (США) молодой женщины, которая отобрала приманку с вакциной у своей собаки [25].

**Таблица. Культуральные инактивированные антирабические вакцины для животных, применяемые в Российской Федерации**  
**Table. Cultured inactivated anti-rabies vaccines for animals used in the Russian Federation**

№	Название вакцины Vaccine name	Изготовитель, страна Manufacturer company, country	Штамм Strain	Инактивирующий агент Inactivating agent
1	Вакцина антирабическая инактивированная сухая культуральная из штамма «Щёлково-51» Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine from the Shchelkovo-51 strain	Щёлковский биокомбинат (Московская область, Россия) Shchelkovsky Biocombinat (Moscow Region, Russia)	«Щёлково-51» Shchelkovo-51	β-пропиолактон β-propiolactone
2	Вакцина антирабическая инактивированная жидкая культуральная из штамма «Щёлково-51» (Рабилов) Anti-rabies inactivated liquid culture vaccine from the Shchelkovo-51 strain (Rabikov)			
3	Вакцина антирабическая инактивированная сухая культуральная из штамма «Щёлково-51» для собак и кошек (Рабилов) Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine from the Shchelkovo-51 strain for dogs and cats (Rabikan)			
4	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная сухая (ВНИИЗЖ) Anti-rabies inactivated cell culture-based dry vaccine (ARRIAH)	ВНИИЗЖ (Владимир, Россия) ARRIAH (Vladimir, Russia)	«Щёлково-51» Shchelkovo-51	Аминоэтилэтиленмин Aminoethyl-ethylenimine
5	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная жидкая (ВНИИЗЖ) Anti-rabies inactivated cell culture-based liquid vaccine (ARRIAH)			
6	Вакцина антирабическая инактивированная культуральная сорбированная сухая и жидкая Anti-rabies inactivated cell culture-based sorbed dry and liquid vaccine	ВНИИВВиМ (Покров, Россия) ARRIVVM (Pokrov, Russia)	ТС-80 TS-80	Теотропин (A24) Theotropin (A24)
7	Вакцина сухая культуральная ассоциированная против бешенства и чумы плотоядных (Дивак) Dry culture-associated vaccine against rabies and canine of carnivores (Divac)	ЗАО «Ветзвероцентр» (Москва, Россия) Vetzerocentr LLC (Moscow, Russia)	«Внуково-32» Vnukovo-32	Ультрафиолетовое облучение Ultraviolet exposure
8	Мультикан-8 против чумы плотоядных, аденовирусных инфекций, парвовирусного и коронавирусного энтеритов, лептоспироза и бешенства собак Multican-8 against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus and coronavirus enteritis, leptospirosis and rabies of dogs	ЗАО «Ветбиохим» (Москва, Россия) Vetbiochem LLC (Moscow, Russia)	ERA CB20M ERA SV20M	β-пропиолактон β-propiolactone
9	АСТЕРИОН DHPPiR против чумы, аденовирусных инфекций, парвовирусного энтерита, парагриппа и бешенства собак ASTERION DHPPiR against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus enteritis, parainfluenza and rabies of dogs			
10	АСТЕРИОН DHPPiLR – против чумы, аденовирусных инфекций, парвовирусного энтерита, парагриппа, лептоспироза и бешенства собак ASTERION DHPPiLR – against canine distemper, adenovirus infections, parvovirus enteritis, parainfluenza, leptospirosis and rabies of dogs			
11	Рабизин Rabisin	Мериал (Франция) Meriel (France)	GS-57	β-пропиолактон β-propiolactone
12	Квадрикват Quadricat			
13	Эурикан DHPPi2-LR Eurican DHPPi2-LR			
14	Гексадог Hexadog			
15	Нобивак-RL Nobivac-RL	Интервет (Нидерланды) Intervet (Netherlands)	Pasteur/RIV,	β-пропиолактон β-propiolactone
16	Нобивак-Рабиес Nobivac-Rabies			
17	Дефенсор-3 Defensor-3	Пфайзер (США) Pfizer (USA)	PV-Paris	β-пропиолактон β-propiolactone
18	Рабвак 3TF Rabvac 3TF	Форт Додж Энимал Хелс (США) Fort Dodge Animal health (USA)	HCP-SAD	β-пропиолактон β-propiolactone
19	Биофел PCRH Biofel PCRH	Биовета (Чехия) Bioveta (Czech Republic)	«Внуково-32» Vnukovo-32	β-пропиолактон β-propiolactone
20	Биокан R Biocan R			
21	Биокан LR Biocan LR			
22	Биокан DHPPi+LR Biocan DHPPi+LR			

**Примечание.** ВНИИВВиМ – Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии; ВНИИЗЖ – Федеральный центр охраны здоровья животных.

**Note.** ARRIVVM, All-Russian Research Institute of Veterinary Virology and Microbiology; ARRIAH, Federal Centre for Animal Health.



В дополнение к этому появились данные о недостаточной эффективности данного вакцинного препарата у собак [26]. Указанные обстоятельства послужили определённым стимулом к созданию новых рекомбинантных антирабических вакцин.

На основе штамма D1701-V вируса контагиозного пуллёзного дерматита (эктимы) овец и коз (*Poxviridae: Paropoxvirus: Camel contagious ecthyma virus*) разработана рекомбинантная вакцина, содержащая химически синтезированную ДНК-копию гена гликопротеина ВБ (штамм PV-11) и получившая название D1701-V-RabG. Вакцинный препарат полностью защищал белых мышей (*Mus musculus*) от последующего заражения вирулентным штаммом CVS-11 в дозе 3000 ЛД<sub>50</sub> (ЛД<sub>50</sub> – полулетальная доза, средняя доза вещества в мг на 1 кг живой массы, вызывающая гибель 50% подопытных животных). Иммунизация кошек и собак показала 100% сероконверсию; у всех привитых животных обнаружены титры АТ ≥ 0,5 МЕ/мл [27].

В ряде стран разработан целый ряд векторных антирабических вакцин на основе различных вирусов: вируса болезни Ньюкасла (сем. *Paramyxoviridae*) [28], вируса Синдбис (сем. *Togaviridae*) [29], герпесвируса (сем. *Herpesviridae*) [30], бакуловируса (сем. *Baculoviridae*) [31], каприпоксвирусов (сем. *Poxviridae*) [32], вируса парагриппа 5 типа (сем. *Paramyxoviridae*) [33]. Одним из перспективных вирусных векторов при создании антирабических вакцин может быть аденовирус (*Adenoviridae*) [34]. Показано, что аденовирусный вектор, содержащий ген гликопротеина ВБ, способен индуцировать у собак эффективный иммунный ответ [35].

В РФ на основе аденовируса человека 5 серотипа также разработана векторная конструкция Ad5-RV97, имеющая в составе ген G-белка ВБ (штамм PB-97). Исследование иммуногенности рекомбинантного аденовируса на мышах показало 100% защиту при заражении стандартным штаммом CVS ВБ в дозе 100 ЛД<sub>50</sub>. Титры АТ в сыворотках вакцинированных мышей составляли >10 МЕ/мл. В настоящее время проводятся дальнейшие испытания на лабораторных моделях [36].

Важно подчеркнуть, что несмотря на высокую безопасность и эффективность современных антирабических вакцин, они защищают только от заболевания бешенством, вызываемого классическим возбудителем. В то же время в последние годы наблюдается значительный прогресс в области изучения лиссавирусов (*Lyssavirus*). До недавнего времени этот род включал 7 следующих видов:

- вирус классического бешенства (RABV);
- вирус Лагос-Бат (лиссавирус летучих мышей Лагоса) (Lagos bat, LBV);
- вирус (лиссавирус) Мокола (Mokola, MOKV);
- вирус Дувенхаге (Duvenhage, DUVV);
- европейские лиссавирусы летучих мышей 1 (EBLV1) и 2 типа (EBLV2);
- австралийский лиссавирус летучих мышей (ABLV) [37].

На протяжении конца 1990-х – начала 2000-х гг. описано и признано ещё 7 лиссавирусов:

- вирус Иркут (Irkut, IRKV);
- западнокавказский вирус летучих мышей (WCBV);
- вирус Араван (Aravan, ARAV);
- вирус Худжанд (худжандский) (Khujand, KHUV),
- вирус Шимони-Бат (вирус летучих мышей Шимони) (Shimoni bat, SHIBV);
- вирус Бокело-Бат (лиссавирус летучих мышей Бокело) (Bokeloh bat, BBLV);
- вирус Икома (Ikoma, IKOV) [38].

В современном состоянии классификация рода *Lyssavirus* включает 17 видов [39]. Помимо названных это лиссавирусы летучих мышей Лейда (Leida bat lyssavirus, LLEBV) [40], Ганнорува (Gannoruwa bat lyssavirus, GBLV) [41] и Тайваня (Taiwan bat lyssavirus, TWBLV) [42].

Все лиссавирусы могут быть условно разделены на 4 филогенетические группы. Первая филогруппа объединяет RABV, DUVV, EBLV-1 и EBLV-2, ABVL, BBLV, ARAV, KHUV, IRKV, GBLV, а также TWBLV. Вторая включает LBV, MOKV и SHIBV. WCBV формирует третью филогенетическую группу, а Ikoma lyssavirus – четвертую. Вирус Leida предположительно принадлежит к четвертой филогенетической группе [42]. Между представителями различных филогрупп отсутствует перекрёстная защита, при этом все лиссавирусы могут вызывать у млекопитающих (*Mammalia*) клинически идентичные острые энцефалиты с летальностью, близкой к 100% [43–45].

Большинство лиссавирусов (за исключением RABV и MOKV) ассоциированы с рукокрылыми (*Mammalia: Chiroptera*), которые являются их главными хозяевами и переносчиками [44]. Однако лиссавирусами от летучих мышей (*Mammalia: Microchiroptera*) могут заражаться и другие млекопитающие [46].

Производимые в настоящее время антирабические вакцины обладают протективным эффектом против лиссавирусов первой филогенетической группы, но не защищают от возбудителей других филогрупп [45, 47], поэтому для человека существует реальная опасность заражения при контакте с летучими мышами. Уже описано 8 случаев инфицирования людей лиссавирусами от этих животных на территории Евразии [48]. На сегодняшний день ситуация с лиссавирусами летучих мышей не является угрожающей, однако задача разработки новых вакцинных препаратов широкого спектра действия становится уже актуальной.

### Заключение

Суммируя изложенное, можно заключить, что современные культуральные инактивированные антирабические вакцины медицинского и ветеринарного назначения, применяемые в РФ, эффективны и безопасны. Однако в мире уже разработаны и применяются на практике рекомбинантные антирабические вакцинные препараты нового поколения, которые могут быть востребованы в борьбе как с бешенством, так и с заболеваниями, вызываемыми другими лиссавирусами.

## ЛИТЕРАТУРА

- WHO Expert Consultation on Rabies: first report. In: *WHO Technical Report Series*. Geneva; 2004: 931. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO\\_TRS\\_931\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO_TRS_931_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed January 18, 2022).
- Maier T., Schwarting A., Mauer D., Ross R.S., Martens A., Kliem V., et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(8): 1112–9. <https://doi.org/10.1086/651267>
- Бардина Н.С., Титов М.А., Караулов А.К. *Бешенство в России. Оценка риска. Информационно-аналитический обзор*. Владимир; 2008.
- Зайкова О.Н., Гребенникова Т.В., Елаков А.Л., Кочергин-Никитский К.С., Алипер Т.И., Чучалин С.Ф., и др. Молекулярно-генетическая характеристика геномов полевых изолятов вируса бешенства, циркулирующих на территории Кировской области. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-186-192>
- Зайкова О.Н., Гребенникова Т.В., Гулюкин А.М., Шабейкин А.А., Полякова И.В., Метлин А.Е. Молекулярно-генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Владимирской, Московской, Тверской, Нижегородской и Рязанской областей. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(3): 101–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108>
- Мовсесянц А.А., Олефир Ю.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 19(1): 10–6. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16>
- Бутырский А.Ю., Мухачева А.В., Мовсесянц А.А., Саркисян К.А. Анализ результатов определения вируснейтрализующих антител в сыворотках крови лиц, привитых от бешенства. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(6): 298–305. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-298-305>
- Елаков А.Л. Антирабические вакцины для животных, применяемые в России. *VetPharma*. 2013; 4: 32–4.
- Елаков А.Л. Меры борьбы с бешенством у безнадзорных и диких животных. *VetPharma*. 2013; 5-6: 24–7.
- Елаков А.Л., Уласов В.И., Баньковский Д.О., Пестова Г.В., Маслов Е.В., Кожушко М.Ю., и др. Динамика снижения активности оральных антирабических вакцин при различных режимах хранения. В кн.: *Материалы Международной научно-практической конференции «Задачи ветеринарной науки в реализации доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации»*. Псков; 2011: 208–11.
- Грибенча С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*). В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013: 197–202.
- Lafon M., Ideler J., Wunner W. Investigation of the antigenic structure of rabies virus glycoprotein by monoclonal antibodies. *Dev. Biol. Stand.* 1983; 57: 219–25.
- Dietzschold B., Wiktor T.J., Wunner W.H., Varrichio A. Chemical and immunological analysis of the rabies soluble glycoprotein. *Virology*. 1983; 124(2): 330–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(83\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(83)90349-5)
- Mansfield K.L., Johnson N., Fooks A.R. Identification of a conserved linear epitope at the N terminus of the rabies virus glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3279–83. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80362-0>
- Takayama-Ito M., Ito N., Yamada K., Minamoto N., Sugiyama M. Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.* 2004; 10(2): 131–5. <https://doi.org/10.1080/13550280490279799>
- Tuffereau C., Leblois H., Bénéjean J., Coulon P., Lafay F., Flamand A. Arginine or lysin in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology*. 1989; 172(1): 206–12. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90122-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90122-0)
- Dietzschold B., Wunner W., Wiktor T., Lopes A.D., Lafon M., Smith C.L., et al. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983; 80(1): 70–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.1.70>
- Préhaud C., Lay S., Dietzschold B., Lafon M. Glycoprotein of non-pathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virology*. 2003; 77(19): 10537–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.19.10537-10547.2003>
- Tollis M., Dietzschold B., Viola C., Koprowski H. Immunization of monkeys of with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*. 1991; 9(2): 134–6. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(91\)90270-g](https://doi.org/10.1016/0264-410x(91)90270-g)
- Wiktor T.J., Macfarlan R.I., Reagan K.J., Dietzschold B., Curtis P.J., Wunner W.H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81(22): 7194–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.22.7194>
- Rupprecht C.E., Wiktor T.J., Johnston D.H., Hamir A.N., Dietzschold B., Wunner W.H., et al. Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83(20): 7947–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7947>
- Blancou J., Kieny M.P., Lathé R., Lecocq J.P., Pastoret P.P., Soulebot J.P., et al. Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1986; 322(6077): 373–5. <https://doi.org/10.1038/322373a0>
- Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*. 1991; 354(6354): 520–2. <https://doi.org/10.1038/354520a0>
- Cliquet F., Barrat J., Guiot A.L., Cael N., Boutrand S., Maki J., et al. Efficacy and bait acceptance of vaccinia vectored rabies glycoprotein vaccine in captive foxes (*Vulpes vulpes*), raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) and dogs (*Canis familiaris*). *Vaccine*. 2008; 26(36): 4627–38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.089>
- Rupprecht C.E., Blass L., Smith K., Orciari L.A., Niezgodna M., Whitfield S.G., et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(8): 582–6. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010560>
- Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Blanton J., Manangan J., Morrill P., Murphy S., et al. Oral vaccination of dogs with recombinant rabies virus vaccines. *Virus Res.* 2005; 111(1): 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.03.017>
- Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., et al. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (*Parapoxvirus*) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(3): 1618–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02470-12>
- Ge J., Wang X., Tao L., Wen Z., Feng N., Yang S., et al. Newcastle disease virus-vectored rabies vaccine is safe, highly immunogenic, and provides long-lasting protection in dogs and cats. *J. Virol.* 2011; 85(16): 8241–52. <https://doi.org/10.1128/jvi.00519-11>
- Saxena S., Dahiya S.S., Sonwane A.A., Patel C.L., Saini M., Rai A., et al. A sindbis virus replicon-based DNA vaccine encoding the rabies virus glycoprotein elicits immune responses and complete protection in mice from lethal challenge. *Vaccine*. 2008; 26(51): 6592–601. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.055>
- Yuan Z., Zhang S., Liu Y., Zhang F., Fooks A.R., Li Q., et al. A recombinant pseudorabies virus expressing rabies virus glycoprotein: safety and immunogenicity in dogs. *Vaccine*. 2008; 26(10): 1314–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.050>
- Préhaud C., Takehara K., Flamand A., Bishop D.H. Immunogenic and protective properties of rabies virus glycoprotein expressed by baculovirus vectors. *Virology*. 1989; 173(2): 390–9. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90551-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90551-5)
- Poulet H., Minke J., Pardo M.C., Juillard V., Nordgren B., Audonnet J.C. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine*. 2007; 25(30): 5606–12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.11.066>
- Chen Z., Zhou M., Gao X., Zhang G., Ren G., Gnanadurai C.W., et al. A novel rabies vaccine based on a recombinant parainfluenza virus 5 expressing rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(6): 2986–93. <https://doi.org/10.1128/JVI.02886-12>
- Yarosh O.K., Wandeler A.I., Graham F.L., Campbell J.B., Prevec L. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine*. 1996; 14(13): 1257–64. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00012-6)
- Tims T., Briggs D.J., Davis R.D., Moore S.M., Xiang Z., Ertl H.C., et al. Adult dogs receiving a rabies booster dose with a recombinant



- adenovirus expressing rabies virus glycoprotein develop high titers of neutralizing antibodies. *Vaccine*. 2000; 18(25): 2804–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00088-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00088-8)
36. Шмаров М.М., Седова Е.С., Никонова А.Э., Елаков А.Л., Щербинин Д.Н., Артемова Э.А., и др. Иммуногенные и защитные свойства рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа, экспрессирующего ген гликопротеина G вируса бешенства вакцинного штамма РВ-97. *Иммунология*. 2020; 41(4): 312–25. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-312-325>
  37. Груздев К.Н., Недосеков В.В. *Бешенство животных*. М.: Аквариум; 2001.
  38. Banyard A.C., Evans J.S., Luo T.R., Fooks A.R. Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*. 2014; 6(8): 2974–90. <https://doi.org/10.3390/v6082974>
  39. Walker P.J., Blasdel K.R., Calisher C.H., Dietzgen R.G., Kondo H., Kurath G., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Rhabdoviridae*. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(4): 447–8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001020>
  40. Aréchiga Ceballos N., Vázquez Morón S., Berciano J.M., Nicolás O., Aznar López C., Juste J., et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 793–5. <https://doi.org/10.3201/eid1905.121071>
  41. Gunawardena P.S., Marston D.A., Ellis R.J., Wise E.L., Karawita A.C., Breed A.C., et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(8): 1456–9. <https://doi.org/10.3201/eid2208.151986>
  42. Hu S.C., Hsu C.L., Lee M.S., Tu Y.C., Chang J.C., Wu C.H., et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(4): 782–5. <https://doi.org/10.3201/eid2404.171696>
  43. Badrane H., Bahloul C., Perrin P., Tordo N. Evidence of two *Lyssavirus* phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(7): 3268–76. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.7.3268-3276.2001>
  44. Fooks A.R., Banyard A.C., Horton D.L., Johnson N., McElhinney L.M., Jackson A.C. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1389–99. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62707-5)
  45. Malerczyk C., Freuling C., Gniel D., Giesen A., Selhorst T., Müller T. Cross-neutralization of antibodies induced by vaccination with Purified Chick Embryo Cell Vaccine (PCECV) against different *Lyssavirus* species. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(10): 2799–804. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.972741>
  46. Dacheux L., Larroux F., Mailles A., Boisseleau D., Delmas O., Biron C., et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(2): 280–4. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080637>
  47. Nokireki T., Jakava-Viljanen M., Virtala A.M., Sihvonen L. Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta Vet. Scand.* 2017; 59(1): 64. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0332-x>
  48. Ботвинкин А.Д. Вирусы и летучие мыши: междисциплинарные проблемы. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(4): 259–68. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-79>
  5. Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Gulyukin A.M., Shabeykin A.A., Polyakova I.V., Metlin A.E. Molecular-genetic characterization of field isolates of rabies virus identified in the territory Vladimir, Moscow, Tver, Nizhny Novgorod and Ryazan regions [*Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika polevykh izolyatov virusa beshenstva, vyavlenyykh na territorii Vladimirskoy, Moskovskoy, Tverskoy, Nizhegorodskoy i Ryazanskoy oblastey*]. *Voprosy virusologii*. 2017; 62(3): 101–8. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-101-108> (in Russian)
  6. Movsesyants A.A., Olefir Yu.V. Current challenges of preventive vaccination against rabies [*Sovremennyye problemy vaksinooprofilaktiki beshenstva*]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019; 19(1): 10–6. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16> (in Russian)
  7. Butyrskiy A.Yu., Mukhacheva A.Y., Movsesyants A.A., Sarkisyan K.A. Analysis of determination of rabies virus neutralizing antibody titres in the sera of vaccinated humans [*Analiz rezul'tatov opredeleniya virusneytralizuyushchikh antitel v syvorotkakh krovi lits, privitykh ot beshenstva*]. *Voprosy virusologii*. 2019; 64(6): 298–305. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-298-305> (in Russian)
  8. Elakov A.L. Rabies vaccines for animals, applied in Russia [*Antirabicheskiye vaksiny dlya zhivotnykh, primenyaemye v Rossii*]. *Vet-Pharma*. 2013; (4): 32–4. (in Russian)
  9. Elakov A.L. Measures of fight against rabies of neglected and wild animals [*Merya bor'by s beshenstvom u beznadzornykh i dikikh zhivotnykh*]. *VetPharma*. 2013; (5-6): 24–7. (in Russian)
  10. Elakov A.L., Ulasov V.I., Ban'kovskiy D.O., Pestova G.V., Maslov E.V., Kozhushko M.Yu., et al. Dynamics of decrease in the activity of oral anti-rabies vaccines in various storage modes. In: *Materials of the International Scientific and Practical Conference «Tasks of Veterinary Science in the Implementation of the Doctrine of Food Security of the Russian Federation» [Dinamika snizheniya aktivnosti oral'nykh antirabicheskikh vaksin pri razlichnykh rezhimakh khraneniya. V kn.: Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zadachi veterinarnoy nauki v realizatsii doktriny prodovol'stvennoy bezopasnosti Rossiyskoy Federatsii»*]. *Pokrov*; 2011: 208–11. (in Russian)
  11. Gribencha S.V., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. Rhabdoviruses (*Rhabdoviridae*). In: Lvov D.K., ed. *Guide to Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [V kn.: Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnyye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013: 197–202. (in Russian)
  12. Lafon M., Ideler J., Wunner W. Investigation of the antigenic structure of rabies virus glycoprotein by monoclonal antibodies. *Dev. Biol. Stand.* 1983; 57: 219–25.
  13. Dietzschold B., Wiktor T.J., Wunner W.H., Varrichio A. Chemical and immunological analysis of the rabies soluble glycoprotein. *Virology*. 1983; 124(2): 330–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(83\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(83)90349-5)
  14. Mansfield K.L., Johnson N., Fooks A.R. Identification of a conserved linear epitope at the N terminus of the rabies virus glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3279–83. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80362-0>
  15. Takayama-Ito M., Ito N., Yamada K., Minamoto N., Sugiyama M. Region at amino acids 164 to 303 of the rabies virus glycoprotein plays an important role in pathogenicity for adult mice. *J. Neurovirol.* 2004; 10(2): 131–5. <https://doi.org/10.1080/13550280490279799>
  16. Tuffereau C., Leblois H., Bénéjean J., Coulon P., Lafay F., Flamand A. Arginine or lysin in position 333 of ERA and CVS glycoprotein is necessary for rabies virulence in adult mice. *Virology*. 1989; 172(1): 206–12. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90122-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90122-0)
  17. Dietzschold B., Wunner W., Wiktor T., Lopes A.D., Lafon M., Smith C.L., et al. Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1983; 80(1): 70–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.1.70>
  18. Préhaud C., Lay S., Dietzschold B., Lafon M. Glycoprotein of non-pathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virology*. 2003; 77(19): 10537–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.19.10537-10547.2003>
  19. Tollis M., Dietzschold B., Viola C., Koprowski H. Immunization of monkeys of with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*. 1991; 9(2): 134–6. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(91\)90270-g](https://doi.org/10.1016/0264-410x(91)90270-g)

## REFERENCES

1. WHO Expert Consultation on Rabies: first report. In: *WHO. Technical Report Series*. Geneva; 2004: 931. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO\\_TRS\\_931\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43262/WHO_TRS_931_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed January 18, 2022).
2. Maier T., Schwarting A., Mauer D., Ross R.S., Martens A., Kliem V., et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(8): 1112–9. <https://doi.org/10.1086/651267>
3. Bardina N.S., Titov M.A., Karaulov A.K. *Rabies in Russia. Risk Estimation. Information and Analytical Review [Beshenstvo v Rossii. Otsenka riska. Informatsionno-analiticheskii obzor]*. Vladimir; 2008. (in Russian)
4. Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Elakov A.L., Kochergin-Nikitskiy K.S., Aliper T.I., Chuchalin S.F., et al. Monitoring of rabies in wild animals in the Kirov region after oral immunization [*Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika genomov polevykh izolyatov virusa beshenstva, tsirkuliruyushchikh na territorii Kirovskoy oblasti*]. *Voprosy virusologii*. 2016; 61(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-4-186-192> (in Russian)

20. Wiktor T.J., Macfarlan R.I., Reagan K.J., Dietzschold B., Curtis P.J., Wunner W.H., et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81(22): 7194–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.22.7194>
21. Rupprecht C.E., Wiktor T.J., Johnston D.H., Hamir A.N., Dietzschold B., Wunner W.H., et al. Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986; 83(20): 7947–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7947>
22. Blancou J., Kieny M.P., Lathe R., Lecocq J.P., Pastoret P.P., Soulebot J.P., et al. Oral vaccination of the fox against rabies using a live recombinant vaccinia virus. *Nature*. 1986; 322(6077): 373–5. <https://doi.org/10.1038/322373a0>
23. Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*. 1991; 354(6354): 520–2. <https://doi.org/10.1038/354520a0>
24. Cliquet F., Barrat J., Guiot A.L., Cael N., Boutrand S., Maki J., et al. Efficacy and bait acceptance of vaccinia vectored rabies glycoprotein vaccine in captive foxes (*Vulpes vulpes*), raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) and dogs (*Canis familiaris*). *Vaccine*. 2008; 26(36): 4627–38. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.089>
25. Rupprecht C.E., Blass L., Smith K., Orciari L.A., Niezgodna M., Whitfield S.G., et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(8): 582–6. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010560>
26. Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Blanton J., Manangan J., Morrill P., Murphy S., et al. Oral vaccination of dogs with recombinant rabies virus vaccines. *Virus Res.* 2005; 111(1): 101–5. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.03.017>
27. Amann R., Rohde J., Wulle U., Conlee D., Raue R., Martinon O., et al. A new rabies vaccine based on a recombinant ORF virus (*Parapoxvirus*) expressing the rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(3): 1618–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02470-12>
28. Ge J., Wang X., Tao L., Wen Z., Feng N., Yang S., et al. Newcastle disease virus-vectored rabies vaccine is safe, highly immunogenic, and provides long-lasting protection in dogs and cats. *J. Virol.* 2011; 85(16): 8241–52. <https://doi.org/10.1128/jvi.00519-11>
29. Saxena S., Dahiya S.S., Sonwane A.A., Patel C.L., Saini M., Rai A., et al. A sindbis virus replicon-based DNA vaccine encoding the rabies virus glycoprotein elicits immune responses and complete protection in mice from lethal challenge. *Vaccine*. 2008; 26(51): 6592–601. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.055>
30. Yuan Z., Zhang S., Liu Y., Zhang F., Fooks A.R., Li Q., et al. A recombinant pseudorabies virus expressing rabies virus glycoprotein: safety and immunogenicity in dogs. *Vaccine*. 2008; 26(10): 1314–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.12.050>
31. Prehaud C., Takehara K., Flamand A., Bishop D.H. Immunogenic and protective properties of rabies virus glycoprotein expressed by baculovirus vectors. *Virology*. 1989; 173(2): 390–9. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90551-5](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90551-5)
32. Poulet H., Minke J., Pardo M.C., Juillard V., Nordgren B., Audonnet J.C. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. *Vaccine*. 2007; 25(30): 5606–12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.11.066>
33. Chen Z., Zhou M., Gao X., Zhang G., Ren G., Gnanadurai C.W., et al. A novel rabies vaccine based on a recombinant parainfluenza virus 5 expressing rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 2013; 87(6): 2986–93. <https://doi.org/10.1128/JVI.02886-12>
34. Yarosh O.K., Wandeler A.I., Graham F.L., Campbell J.B., Prevec L. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine*. 1996; 14(13): 1257–64. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00012-6)
35. Tims T., Briggs D.J., Davis R.D., Moore S.M., Xiang Z., Ertl H.C., et al. Adult dogs receiving a rabies booster dose with a recombinant adenovirus expressing rabies virus glycoprotein develop high titers of neutralizing antibodies. *Vaccine*. 2000; 18(25): 2804–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00088-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00088-8)
36. Shmarov M.M., Sedova E.S., Nikonova A.E., Elakov A.L., Shcherbinin D.N., Artemova E.A., et al. Immunogenic and protective properties of the recombinant human adenovirus serotype 5 expressing the glycoprotein G gene of the rabies virus vaccine strain RV-97 [Immunogeny i zashchitnye svoystva rekombinantnogo adenovirusa cheloveka 5-go serotipa, ekspressiruyushchego gen glikoproteina G virusa beshenstva vaktinnogo shtamma RV-97]. *Immunologiya*. 2020; 41(4): 312–25. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-312-325> (in Russian)
37. Gruzdev K.N., Nedosekov V.V. *Animals Rabies [Beshenstvo zhivotnykh]*. Moscow: Akvarium; 2001. (in Russian)
38. Banyard A.C., Evans J.S., Luo T.R., Fooks A.R. Lyssaviruses and bats: emergence and zoonotic threat. *Viruses*. 2014; 6(8): 2974–90. <https://doi.org/10.3390/v6082974>
39. Walker P.J., Blasdel K.R., Calisher C.H., Dietzgen R.G., Kondo H., Kurath G., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Rhabdoviridae*. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(4): 447–8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001020>
40. Aréchiga Ceballos N., Vázquez Morón S., Berciano J.M., Nicolás O., Aznar López C., Juste J., et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 793–5. <https://doi.org/10.3201/eid1905.121071>
41. Gunawardena P.S., Marston D.A., Ellis R.J., Wise E.L., Karawita A.C., Breed A.C., et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(8): 1456–9. <https://doi.org/10.3201/eid2208.151986>
42. Hu S.C., Hsu C.L., Lee M.S., Tu Y.C., Chang J.C., Wu C.H., et al. Lyssavirus in Japanese Pipistrelle, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(4): 782–5. <https://doi.org/10.3201/eid2404.171696>
43. Badrane H., Bahloul C., Perrin P., Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(7): 3268–76. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.7.3268-3276.2001>
44. Fooks A.R., Banyard A.C., Horton D.L., Johnson N., McElhinney L.M., Jackson A.C. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014; 384(9951): 1389–99. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62707-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62707-5)
45. Malerczyk C., Freuling C., Gniel D., Giesen A., Selhorst T., Müller T. Cross-neutralization of antibodies induced by vaccination with Purified Chick Embryo Cell Vaccine (PCECV) against different Lyssavirus species. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014; 10(10): 2799–804. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.972741>
46. Dacheux L., Larrous F., Mailles A., Boisseleau D., Delmas O., Biron C., et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(2): 280–4. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080637>
47. Nokireki T., Jakava-Viljanen M., Virtala A.M., Sihvonen L. Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta Vet. Scand.* 2017; 59(1): 64. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0332-x>
48. Botvinkin A.D. Viruses and bats: interdisciplinary issues [Virusy i letuchiye myshi: mezhdistsiplinarnye problemy]. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(4): 259–68. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-79> (in Russian)

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](mailto: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](mailto: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- $\alpha$ ) 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 ( $\alpha$ )

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- $\alpha$  в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*. Исследование продемонстрировало снижение его титра в 10 000 раз в клетках, предварительно обработанных IFN- $\alpha$  [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 сывороточного 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- $\alpha$ 2b) с антиоксидантным комплексом в составе (витамины Е и С) 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\kappa$ 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- $\alpha$  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- $\alpha$ 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- $\beta$ , также способных оказывать влияние на эффективность подобной биотерапии. И наоборот, назначение IFN- $\beta$  может оказаться полезным для больных с такими антителами к IFN-I, как нейтрализующие анти-IFN- $\alpha$  и/или анти-IFN- $\gamma$  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- $\beta$  способно принести наибольшую пользу. Все эти авторы выступают за осторожное и дифференцированное использование IFN- $\beta$  при COVID-19.

J.P. Sosa и соавт. (2021) [42] представили обзор исследований по эффективности и безопасности IFN- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$ 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- $\beta$  в лечении ранней (т.е. в период до 7 сут от возникновения симптомов), лёгкой и умеренной COVID-19.

### Интерферон II типа (гамма, $\gamma$ )

IFN-II (IFN- $\gamma$ , 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- $\gamma$ 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- $\gamma$ 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- $\alpha$ 2b и rIFN- $\gamma$  (предназначен для терапии ряда опухолевых заболеваний и кожных поражений).

Российский препарат IFN- $\gamma$  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- $\gamma$ . 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- $\gamma$  не было прогрессирования дыхательной недостаточности и они не требовали перевода в ОРИТ. С учётом этих данных сделан вывод о перспективности включения IFN- $\gamma$  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- $\alpha$ 2b/ $\gamma$  пациентам, положительным по SARS-CoV-2 [50]. После рандомизации на 2 группы в соотношении 1 : 1 в первой из них назначалась комбинация лиофилизированных IFN- $\alpha$ 2b (3 000 000 ME) и IFN- $\gamma$  (500 000 ME) (HeberFERON) подкожно 2 раза в неделю в течение 2 нед, во второй – IFN- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\gamma$  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- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  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- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  летального цитокинового шока, отражающего патологические симптомы COVID-19 [51]. Факт нейтрализации *in vivo* как TNF- $\alpha$ , так и IFN- $\gamma$  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, $\lambda$ )

IFN-III (IFN- $\lambda$ ) 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- $\lambda$  ингибирует воспаление посредством угнетения процесса инфильтрации нейтрофилов в эпителиоциты, подавления продукции IL-1 $\beta$  и активности IFN- $\alpha$ / $\beta$  [54].

К.Н. Dinnon 3<sup>rd</sup> и соавт. (2020) [55] показали на мышиной модели, что человеческий PEG-IFN- $\lambda$ 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- $\lambda$  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- $\lambda$ 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- $\lambda$ 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- $\lambda$ 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- $\lambda$  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- $\lambda$ 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- $\lambda$ 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- $\lambda$  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](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- $\alpha$ 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., 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. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., Купченко А.Н., Яцышина С.Б., Краснова С.В., и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -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](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., Лугфуллин 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- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  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. 3<sup>rd</sup>, 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](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., Alaidaros 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](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. 3<sup>rd</sup>, 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).

## REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>

© AUTHORS, 2022



## Bromhexine is a potential drug for COVID-19; From hypothesis to clinical trials

Sara Bahadoram<sup>1</sup>, Bijan Keikhaei<sup>1</sup>, Mohammad Bahadoram<sup>1</sup>,  
Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani<sup>1</sup>, Shakiba Hassanzadeh<sup>1</sup>,  
Ali Saeedi-Boroujeni<sup>2,3,4</sup>, Kosar Alikhani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran;

<sup>2</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran;

<sup>3</sup>Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran;

<sup>4</sup>ImmunologyToday, Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Tehran, Iran

COVID-19 (novel coronavirus disease 2019), caused by the SARS-CoV-2 virus, has various clinical manifestations and several pathogenic pathways. Although several therapeutic options have been used to control COVID-19, none of these medications have been proven to be a definitive cure. Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) is a protease that has a key role in the entry of SARS-CoV-2 into host cells. Following the binding of the viral spike (S) protein to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors of the host cells, TMPRSS2 processes and activates the S protein on the epithelial cells. As a result, the membranes of the virus and host cell fuse. Bromhexine is a specific TMPRSS2 inhibitor that potentially inhibits the infectivity cycle of SARS-CoV-2. Moreover, several clinical trials are evaluating the efficacy of bromhexine in COVID-19 patients. The findings of these studies have shown that bromhexine is effective in improving the clinical outcomes of COVID-19 and has prophylactic effects by inhibiting TMPRSS2 and viral penetration into the host cells. Bromhexine alone cannot cure all of the symptoms of SARS-CoV-2 infection. However, it could be an effective addition to control and prevent the disease progression along with other drugs that are used to treat COVID-19. Further studies are required to investigate the efficacy of bromhexine in COVID-19.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, bromhexine, TMPRSS2, COVID-19 prevention, COVID-19 treatment

**For citation:** Bahadoram S., Keikhaei B., Bahadoram M., Mahmoudian-Sani M.-R., Hassanzadeh S., Saeedi-Boroujeni A., Alikhani K. Bromhexine is a potential drug for COVID-19; From hypothesis to clinical trials. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 126-132. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>

**For correspondence:** Shakiba Hassanzadeh, MD, Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. Email: [shak.hassanzadeh@gmail.com](mailto:shak.hassanzadeh@gmail.com)

**Information about the authors:**

Sara Bahadoram, <http://orcid.org/0000-0001-9531-8270>

Bijan Keikhaei, <http://orcid.org/0000-0002-3087-7650>

Mohammad Bahadoram, <http://orcid.org/0000-0002-7106-9799>

Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, <http://orcid.org/0000-0002-1096-5661>

Shakiba Hassanzadeh, <http://orcid.org/0000-0002-5091-5191>

Ali Saeedi-Boroujeni, <http://orcid.org/0000-0001-6167-1412>

Kosar Alikhani, <http://orcid.org/0000-0001-7151-4170>

**Contribution:** All authors have passed the four criteria for authorship contribution based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors. All authors had equal contribution to this manuscript. All authors have read and approved the final draft of the manuscript.

**Funding.** The research did not receive any funds.

**Conflict of interest.** Authors declare no potential conflicts of interest.

Received 22 February 2022

Accepted 23 March 2022

Published 30 April 2022



НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>

## Бромгексин как потенциальный препарат против COVID-19: от гипотезы к клиническим исследованиям

Sara Bahadoram<sup>1</sup>, Bijan Keikhaei<sup>1</sup>, Mohammad Bahadoram<sup>1</sup>,  
Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani<sup>1</sup>, Shakiba Hassanzadeh<sup>1</sup>,  
Ali Saeedi-Boroujeni<sup>2,3,4</sup>, Kosar Alikhani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Исследовательский центр талассемии и гемоглобинопатии, Институт медицинских исследований, Университет медицинских наук Ахваза Джундишапура, Ахваз, Иран;

<sup>2</sup>Отдел иммунологии, Медицинский факультет, Университет медицинских наук Ахваза Джундишапура, Ахваз, Иран;

<sup>3</sup>Университет медицинских наук Абадана, Абадан, Иран;

<sup>4</sup>ImmunologyToday, Универсальная сеть научного образования и исследований (USERN), Тегеран, Иран

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, имеет различные клинические проявления и несколько механизмов патогенеза. Хотя для борьбы с COVID-19 используется целый ряд терапевтических подходов, ни один из препаратов не является эффективным лекарством. Трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) является протеазой, играющей ключевую роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетку. После присоединения спайкового (S) белка вируса к рецептору на поверхности клетки – ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2), TMPRSS2 процессирует и активирует S-белок на поверхности эпителиальной клетки. В результате происходит слияние мембран клетки и вирусной оболочки. Бромгексин является специфичным ингибитором TMPRSS2, потенциально способным подавлять жизненный цикл SARS-CoV-2. В настоящее время в нескольких клинических исследованиях проводится оценка эффективности бромгексина у пациентов с COVID-19. Результаты этих исследований показывают, что бромгексин позволяет улучшать клинические исходы COVID-19 и обладает профилактическим действием, ингибируя TMPRSS2 и проникновение вируса в клетку. Бромгексин в качестве монотерапии не позволяет лечить все симптомы инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Однако он может выступать как эффективное дополнение для профилактики и терапии прогрессирования заболевания в сочетании с другими препаратами, используемыми для лечения COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности бромгексина при COVID-19.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, бромгексин, TMPRSS2, профилактика COVID-19, терапия COVID-19

**Для цитирования:** Bahadoram S., Keikhaei B., Bahadoram M., Mahmoudian-Sani M.-R., Hassanzadeh S., Saeedi-Boroujeni A., Alikhani K. Бромгексин как потенциальный препарат против COVID-19: от гипотезы к клиническим исследованиям. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 126-132. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>

**Для корреспонденции:** Д-р. Shakiba Hassanzadeh, Исследовательский центр талассемии и гемоглобинопатии, Институт медицинских исследований, Университет медицинских наук Ахваза Джундишапура, Ахваз, Иран. Email: [shak.hassanzadeh@gmail.com](mailto:shak.hassanzadeh@gmail.com)

**Участие авторов:** Все авторы соответствуют четырем критериям авторского участия на основе рекомендаций Международного комитета редакторов медицинских журналов. Все авторы внесли равный вклад в данную статью. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело внешнего финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

Поступила 22.02.2022  
Принята в печать 23.03.2022  
Опубликована 30.04.2022

Over the last two decades, the coronaviruses SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) and MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) have emerged and transmitted from animals to human [1]. SARS-CoV-2 is the third emergence that has currently led to a pandemic. COVID-19 (novel coronavirus disease 2019), caused by the SARS-CoV-2 virus, has various clinical manifestations and several pathogenic pathways [2]. The Center for Disease Control (CDC) classifies the severity of COVID-19 into five categories: asymptomatic,

mild, moderate, severe, and critical. In symptomatic patients, about 81% experience a mild to moderate COVID-19. Furthermore, knowledge about the mutations and transmission of the virus is still limited. For example, the emergence of new variants of the virus has increased and more effective treatment options are required. The recently emerged SARS-CoV-2-Omicron variant encodes 37 amino acid substitutions in the spike (S) protein, 15 of which are in the receptor-binding domain (RBD). These have raised concerns about the effectiveness of available vaccines and

antibody therapies [3]. Several treatments have been implemented to control COVID-19 including antimalarial drugs, anti-HIV (human immunodeficiency virus) drugs, corticosteroids, and antiviral drugs such as remdesivir [4, 5]. Recently, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued Emergency Use Authorizations (EUAs) for using molnupiravir (from Merck) and Paxlovid (from Pfizer) in the treatment of mild-to-moderate COVID-19. Several monoclonal antibodies and a variety of immunomodulators are also used in the treatment of COVID-19 [6]. However, none of these medications have been proven to be a definitive cure for the disease and the virus continues to take lives globally. The SARS-CoV-2 virus penetrates the host cell through two pathways; endocytosis and non-endocytosis. In addition, each pathway has several subsets with various mechanisms that depend on the topology of the virus's outer surface, protein content, and host cell type [7, 8]. This virus has a single-stranded RNA (ribonucleic acid) that encodes a class I fusion protein called the 'spike (S) protein' that has two main subunits. The S1 subunit binds the virus to the receptors of the host cell. The S2 subunit is involved in the ongoing process and membrane integration of the virus and host cell. Consequently, the virus penetrates the host cell. In addition, the virus also penetrates the host cells through a non-endocytic pathway [9, 10]. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) acts as a receptor for the virus S protein. ACE2 is present in most organs including the throat, heart, kidneys, lungs, and intestines. About 85% of the cells that express ACE2 in the lungs are type 2 alveolar epithelial cells (AEC II); therefore, the lungs are the most susceptible organ to SARS-CoV-2 infection [11, 12]. Following the binding of the S protein to the ACE2 receptor of the host cells, TMPRSS2 (type II transmembrane serine protease), which is a group of proteases, processes and activates the S protein on the epithelial cells. As a result, the membranes of the virus and host cell fuse. After penetrating the cell, the coronavirus recruits two cysteine proteases for replication; papain-like protease (PL<sup>pro</sup>) and 3-chymotrypsin-like protease (3CL<sup>pro</sup>) [13]. Therefore, in addition to TMPRSS2, these proteases, especially 3CL<sup>pro</sup>, can be an appropriate target for antiviral drugs. This protease has been targeted by drugs such as lopinavir-ritonavir and chloroquine [14]. As a result, inhibition of this serine protease may be a suitable target to control coronavirus infections [15, 16]. The TMPRSS2 inhibitors, camostat and nafamostat, have a role in inflammatory reactions and have been used in treating pancreatitis [17]. It has been reported that nafamostat has inhibitory effects in MERS-CoV infection [16]. In addition, Hoffmann M. et al. reported that camostat may be effective in COVID-19 due to its antiviral effects in addition to its potential role in decreasing excessive cytokine release in severe cases [18]. Bromhexine is effective in treating COVID-19 as well as preventing this infection in high-risk individuals by significantly inhibiting TMPRSS2 in the epithelial cells of the lungs. The prophylactic effect of this drug which is achieved by its ability to prevent viral penetration into host cells can distinguish its effective mechanism against SARS-CoV-2 infection from other standard treatments. On the other hand, bromhexine has the poten-

tial to improve the outcome of COVID-19 by inhibiting the replication of cysteine protease 3CL<sup>pro</sup> and disrupting the viral replication by improving anti-inflammatory markers, especially the C-reactive protein (CRP) level. Bromhexine is a benzylamine derivative of the quinazoline alkaloid of vasicine which is extracted from a plant called *Adhatoda vasica*. For decades, it has been used as an over-the-counter (OTC) drug because of its mucolytic and cough suppressant effects [19]. Bromhexine can be taken orally three times a day with a dose range of 8–16 mg. Inhaled or nasal forms of bromhexine are suitable alternatives to the oral form since they have a more rapid effect and reduced first-pass effect. Pharmacokinetically, bromhexine has an appropriate distribution in the lung tissue and as a result, has high concentrations in bronchial epithelial cells. Therefore, bromhexine significantly inhibits the TMPRSS2s that are present on the surface of the lung epithelial cells and prevents viral penetration (shown in **Figure**). Lucas J.M. et al. have reported that bromhexine has a selective inhibitory effect on TMPRSS2 due to its bromide derivative. In addition, it has a high binding affinity to 3CL<sup>pro</sup> and its inhibitors [20]. Shen L.W. et al. reported that bromhexine, as an inhibitor of TMPRSS2, has been effective in controlling SARS-CoV and MERS infections [21]. Bromhexine is generally a safe drug. The incidence of side effects caused by bromhexine hydrochloride has been reported to be similar in children and adults. Following the signs or symptoms of allergic reactions, patients should urgently terminate bromhexine hydrochloride. In addition, bromhexine is not recommended for use in children under 2 years of age due to the risk of serious side effects [22]. Several clinical trials are evaluating the efficacy of bromhexine in COVID-19 and some of them are listed in **Table**. The clinical trial with the registration number NCT04273763 was the first clinical trial to investigate the effect of adding bromhexine to the standard anti-coronavirus regimen in patients with suspected or confirmed COVID-19. The results of this trial showed that the number of patients that required oxygen inhalation as well as the required duration of oxygen inhalation decreased by 50.01% and 50.0%, respectively. This indicates the effectiveness of this drug on the clinical improvement of patients even in the most severe cases. In addition, the reduced incidence of COVID-19 in high-risk patients in this study confirmed the prophylactic effect of bromhexine through its inhibitory mechanisms on TMPRSS2 and viral penetration into the host cells [23]. Another clinical trial that was conducted on 78 patients in Iran examined the effect of bromhexine in addition to the standard regimen in SARS-CoV-2 infection. The results showed a decrease in the hospitalization rate by about 22.92%, and the need for intubation and ventilation by 20.5%. It also reported that the mortality rate of the group that had received bromhexine dropped from 12.8% to zero [24]. Moreover, symptoms such as cough and dyspnea, and inflammatory markers such as lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and CRP improved significantly. These results indicate the positive effect of bromhexine on preventing excessive cytokine release and controlling inflammatory reactions. In addition, after two weeks of taking bromhexine, CRP was

surprisingly negative in all of the respondents in the study group (received bromhexine), while it was still positive in 83.3% of the patients in the control group [24]. In an open-label randomized controlled pilot study, patients with moderate COVID-19 were randomly divided into bromhexine hydrochloride (BRH) or control groups. Both groups received routine treatment according to China's Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan. However, the patients in the BRH group were additionally given oral bromhexine hydrochloride (32 mg, three times a day) for 14 consecutive days. The results suggested that BRH had the advantage over placebo by improved results of chest computed tomography (CT) scans, need for oxygen therapy, and discharge rate within 20 days [25]. The results of another open-label nonrandomized comparative clinical trial showed that the combination of bromhexine with spironolactone was effective in treating COVID-19. The results of this study showed a faster normalization of the clinical condition, faster decrease in tem-

perature (one and a half times), and reduced explanatory combined endpoint of the viral load or long duration of hospitalization ( $\geq 10$  days) [26]. Another double-blind randomized clinical trial was conducted with parallel allocation at a 1 : 1 ratio with placebo of low doses of hydroxychloroquine plus bromhexine for 60 days. The results of this study showed for the first time that hydroxychloroquine plus bromhexine could function in disease prevention. This could help to provide prophylaxis to healthcare professionals worldwide. Therefore, the use of hydroxychloroquine and bromhexine in healthy healthcare professionals that are exposed to patients with confirmed or suspected COVID-19 may significantly reduce SARS-CoV-2 infection in this population [27]. Although bromhexine alone cannot cure all of the symptoms of SARS-CoV-2 infection, it could be an effective addition to control and prevent the disease progression along with other drugs that are used to treat COVID-19. However, further clinical trials are required for a definitive conclusion. Access to widely

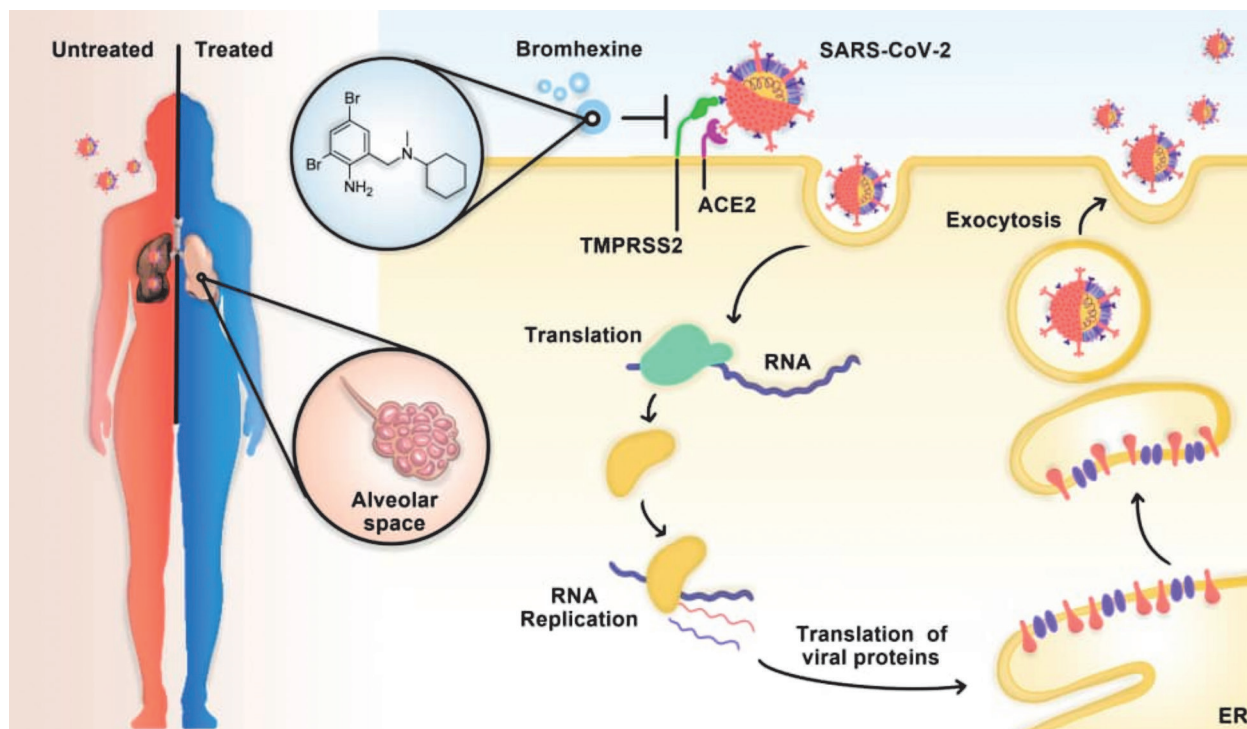
**Table. The most important clinical trials that evaluate the efficacy of bromohexine in COVID-19 (registered at Clinicaltrials.gov)**  
**Таблица. Наиболее важные клинические исследования, в которых оценивается эффективность бромгексина при COVID-19 (зарегистрированы на сайте Clinicaltrials.gov)**

Study title Название исследования	Combinations studied Исследуемые комбинации	Status Статус	ClinicalTrials.gov identifier Идентификатор на сайте ClinicalTrials.gov
Clinical Trial With N-acetylcysteine and Bromhexine for COVID-19 Клинические испытания N-ацетилцистеина и бромгексина при COVID-19	Preparation: Vitamin C Drug: NAC Drug: NAC + <b>BMX</b> Preparation: vitamin C Preparation: NAC Preparation: NAC + <b>BMX</b>	Not yet recruiting Набор участников еще не проводится	NCT04928495
Use of Bromhexine and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19 Pneumonia Применение бромгексина и гидроксихлорохина для лечения пневмонии при COVID-19	Drug: <b>BMX</b> oral tablet and/or hydroxychloroquine tablet Preparation: perorally tablet <b>BMX</b> and/or tablet hydroxychloroquine	Recruiting Проводится набор участников	NCT04355026
Low-dose Hydroxychloroquine and Bromhexine: a Novel Regimen for COVID-19 Prophylaxis in Healthcare Professionals Малые дозы гидроксихлорохина и бромгексина: новый режим профилактики COVID-19 у медицинских работников	Drug: Hydroxychloroquine sulfate Drug: BMX 8 mg Preparation: hydroxychloroquine sulfate Preparation: BMX 8 mg	Enrolling by invitation Участники приглашаются	NCT04340349
Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined With Standard Treatment/Standard Treatment in Patients With Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Оценка эффективности и безопасности бромгексина гидрохлорида в таблетках в сочетании со стандартным лечением/Стандартное лечение пациентов с предполагаемой и легкой формой новой коронавирусной пневмонии (COVID-19)	Drug: <b>BMX</b> Hydrochloride tablets Drug: Arbidol hydrochloride granules Drug: Recombinant human INF $\alpha 2b$ spray Preparation: hydrochloride <b>BMX</b> , tablets Preparation: hydrochloride arbidol, granules Preparation: recombinant human INF- $\alpha 2b$ , spray	Active, not recruiting Выполняется, набор участников не проводится	NCT04273763
Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT) Бромгексин и спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)	Drug: <b>BMX</b> and spironolactone Drug: Base therapy Preparation: <b>BMX</b> and spironolactone Preparation: base therapy	Recruiting Проводится набор участников	NCT04424134
Prevention of Infection and Incidence of COVID-19 in Medical Personnel Assisting Patients With New Coronavirus Disease Профилактика заражения и заболеваемости COVID-19 медицинского персонала, оказывающего помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией	Drug: <b>BMX</b> hydrochloride Preparation: hydrochloride <b>BMX</b>	Completed Завершено	NCT04405999

**Abbreviations:** N-acetylcysteine (NAC), bromhexine (BMX) and interferon (INF), Milligram (mg).

**Аббревиатуры:** N-ацетилцистеин (NAC), бромгексин (BMX) и интерферон (INF), миллиграмм (мг).





**Figure.** TMPRSS2 inhibition by bromhexine. TMPRSS2 is a protease that has a key role in the entry of SARS-CoV-2 into host cells. Following the binding of the viral S protein to the ACE2 receptors of the host cells, TMPRSS2 processes and activates the S protein on the epithelial cells. As a result, the membranes of the virus and host cell fuse. Therefore, bromhexine is a specific TMPRSS2 inhibitor that potentially inhibits the infectivity cycle of SARS-CoV-2 [Abbreviations: Endoplasmic reticulum (ER), Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), Spike protein (S protein), and Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)].

**Рисунок.** Ингибирование TMPRSS2 бромгексином. TMPRSS2 – протеаза, играющая ключевую роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетку. После связывания вирусного S-белка с рецептором ACE2, TMPRSS2 процессирует и активирует S-белок на поверхности эпителиальной клетки. В результате происходит слияние мембран клетки и вирусной оболочки. Таким образом, бромгексин является специфичным ингибитором TMPRSS2, потенциально способным подавлять жизненный цикл SARS-CoV-2. [Аббревиатуры: эндоплазматический ретикулум (ER), трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), спайковый белок (S-белок) и ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2)].

available and inexpensive oral medications such as bromhexine may provide another effective layer of protection and help to end this pandemic soon, especially with the emergence of new variants and the challenges of mass vaccination faced by developing countries. Further investigation is required to assess whether the new variants are susceptible to post-exposure prophylaxis with bromhexine, and to gauge optimal dosing.

#### REFERENCES

1. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(8): 523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
2. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12): 1100–15. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
3. Cameroni E., Bowen J.E., Rosen L.E., Saliba C., Zepeda S.K., Culap K., et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2022; 602(7898): 664–70. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04386-2>
4. Depfenhart M., de Villiers D., Lemperle G., Meyer M., Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern. Emerg. Med.* 2020; 15(5): 801–12. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3>
5. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S., Tam A.R., Wu T.C., Lung D.C., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva

- samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 565–74. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)
6. Niknam Z., Jafari A., Golchin A., Danesh Pouya F., Nemati M., Rezaei-Tavirani M., et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00626-3>
7. Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J. Cell Biol.* 2011; 195(7): 1071–82. <https://doi.org/10.1083/jcb.201108131>
8. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2005; 69(4): 635–64. <https://doi.org/10.1128/mmr.69.4.635-664.2005>
9. Huang Y., Yang C., Xu X.F., Xu W., Liu S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sin.* 2020; 41(9): 1141–9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
10. Astuti I., Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(4): 407–12. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
11. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
12. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating



the 20<sup>th</sup> anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020; 126(10): 1456–74. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>

13. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020; 10(5): 766–88. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
14. Sisay M. 3CL(pro) inhibitors as a potential therapeutic option for COVID-19: Available evidence and ongoing clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2020; 156: 104779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104779>
15. Sonawane K.D., Barale S.S., Dhanavade M.J., Waghmare S.R., Nadaf N.H., Kamble S.A., et al. Structural insights and inhibition mechanism of TMPRSS2 by experimentally known inhibitors Camostat mesylate, Nafamostat and Bromhexine hydrochloride to control SARS-coronavirus-2: A molecular modeling approach. *Inform. Med. Unlocked.* 2021; 24: 100597. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100597>
16. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(6): e00754-20. <https://doi.org/10.1128/aac.00754-20>
17. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X., Takeda M., Kawaguchi Y., Inoue J.I., et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(11): 6532–9. <https://doi.org/10.1128/aac.01043-16>
18. Hoffmann M., Hofmann-Winkler H., Smith J.C., Krüger N., Arora P., Sørensen L.K., et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine.* 2021; 65: 103255. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103255>
19. Zanasi A., Mazzolini M., Kantar A. A reappraisal of the mucociliary activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip. Respir. Med.* 2017; 12: 7. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>
20. Lucas J.M., Heinlein C., Kim T., Hernandez S.A., Malik M.S., True L.D., et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014; 4(11): 1310–25. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-13-1010>
21. Shen L.W., Mao H.J., Wu Y.L., Tanaka Y., Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017; 142: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016>
22. Rimsza M.E., Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics.* 2008; 122(2): e318–22. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3813>
23. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
24. Ansarin K., Tolouian R., Ardalan M., Taghizadieh A., Varshochi M., Teimouri S., et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Bioimpacts.* 2020; 10(4): 209–15. <https://doi.org/10.34172/bi.2020.27>
25. Li T., Sun L., Zhang W., Zheng C., Jiang C., Chen M., et al. Bromhexine hydrochloride tablets for the treatment of moderate COVID-19: an open-label randomized controlled pilot study. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13(6): 1096–102. <https://doi.org/10.1111/cts.12881>
26. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., et al. Results of open-label non-randomized comparative clinical trial: BromhexIne and Spirinolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT) [Rezultaty otkrytogo prospektivnogo kontroliruemogo sravnitel'nogo issledovaniya po lecheniyu novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): Bromgeksin I Spironolakton dlya lecheniya KoronaVirusnoy Infektsii, Trebuyushchey gospiTalizatsii (BISKVIT)]. *Kardiologiya.* 2020; 60(11): 4–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1440>
27. Granados-Montiel J., Hazan-Lasri E., Franco-Cendejas R., Chávez-Heres T., Silva-Bermudez P., Aguilar-Gaytán R., et al. New prophylaxis regimen for SARS-CoV-2 infection in health profes-

sional with low doses of hydroxychloroquine and bromhexine: a randomised, double-blind placebo clinical trial (ELEVATE Trial). *BMJ Open.* 2021; 11(8): e045190. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045190>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(8): 523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
2. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12): 1100–15. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
3. Cameroni E., Bowen J.E., Saliba C., Zepeda S.K., Culap K., et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature.* 2022; 602(7898): 664–70. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04386-2>
4. Depfenhart M., de Villiers D., Lemperle G., Meyer M., Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern. Emerg. Med.* 2020; 15(5): 801–12. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3>
5. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S., Tam A.R., Wu T.C., Lung D.C., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 565–74. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)
6. Niknam Z., Jafari A., Golchin A., Danesh Pouya F., Nemati M., Rezaei-Tavirani M., et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00626-3>
7. Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J. Cell Biol.* 2011; 195(7): 1071–82. <https://doi.org/10.1083/jcb.201108131>
8. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2005; 69(4): 635–64. <https://doi.org/10.1128/mmb.69.4.635-664.2005>
9. Huang Y., Yang C., Xu X.F., Xu W., Liu S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sin.* 2020; 41(9): 1141–9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
10. Astuti I., Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(4): 407–12. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
11. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4): 586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
12. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20<sup>th</sup> anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020; 126(10): 1456–74. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>
13. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020; 10(5): 766–88. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
14. Sisay M. 3CL(pro) inhibitors as a potential therapeutic option for COVID-19: Available evidence and ongoing clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2020; 156: 104779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104779>
15. Sonawane K.D., Barale S.S., Dhanavade M.J., Waghmare S.R., Nadaf N.H., Kamble S.A., et al. Structural insights and inhibition mechanism of TMPRSS2 by experimentally known inhibitors Camostat mesylate, Nafamostat and Bromhexine hydrochloride to control SARS-coronavirus-2: A molecular modeling approach. *Inform. Med. Unlocked.* 2021; 24: 100597. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100597>
16. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. *Antimicrob.*

- Agents Chemother.* 2020; 64(6): e00754-20. <https://doi.org/10.1128/aac.00754-20>
17. Yamamoto M., Matsuyama S., Li X., Takeda M., Kawaguchi Y., Inoue J.I., et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(11): 6532–9. <https://doi.org/10.1128/aac.01043-16>
  18. Hoffmann M., Hofmann-Winkler H., Smith J.C., Krüger N., Arora P., Sørensen L.K., et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine.* 2021; 65: 103255. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103255>
  19. Zanasi A., Mazzolini M., Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip. Respir. Med.* 2017; 12: 7. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>
  20. Lucas J.M., Heinlein C., Kim T., Hernandez S.A., Malik M.S., True L.D., et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014; 4(11): 1310–25. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-13-1010>
  21. Shen L.W., Mao H.J., Wu Y.L., Tanaka Y., Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017; 142: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016>
  22. Rimsza M.E., Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics.* 2008; 122(2): e318–22. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3813>
  23. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
  24. Ansarin K., Tolouian R., Ardalan M., Taghizadieh A., Varshochi M., Teimouri S., et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Bioimpacts.* 2020; 10(4): 209–15. <https://doi.org/10.34172/bi.2020.27>
  25. Li T., Sun L., Zhang W., Zheng C., Jiang C., Chen M., et al. Bromhexine hydrochloride tablets for the treatment of moderate COVID-19: an open-label randomized controlled pilot study. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13(6): 1096–102. <https://doi.org/10.1111/cts.12881>
  26. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология.* 2020; 60(11): 4–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1440>
  27. Granados-Montiel J., Hazan-Lasri E., Franco-Cendejas R., Chávez-Heres T., Silva-Bermudez P., Aguilar-Gaytán R., et al. New prophylaxis regimen for SARS-CoV-2 infection in health professionals with low doses of hydroxychloroquine and bromhexine: a randomised, double-blind placebo clinical trial (ELEVATE Trial). *BMJ Open.* 2021; 11(8): e045190. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045190>

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

### НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-97>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



# Сравнительный анализ остаточной нейровирулентности вакцинного и низкоаттенуированного штаммов вируса краснухи (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) в эксперименте на обезьянах вида макак резус (*Macaca mulatta*)

Шамсутдинова О.А.<sup>1</sup>, Булгин Д.В.<sup>1</sup>, Карал-оглы Д.Д.<sup>1</sup>, Лаврентьева И.Н.<sup>2</sup>, Клоц И.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Минобрнауки, 354376, Сочи, Россия<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 197101, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Краснуха в настоящее время представляет собой инфекцию, управляемую средствами специфической профилактики. Для ликвидации этого заболевания решающее значение имеют не только правильно выбранная стратегия и тактика вакцинопрофилактики, но и применение эффективных и безопасных вакцинных препаратов.

**Цель** исследования – изучение морфологических и патогенетических характеристик изменений, развивающихся в центральной нервной системе (ЦНС) и внутренних органах обезьян (*Haplorhini*), при интрацеребральной инокуляции 2 штаммами вируса краснухи (ВК) (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*): высокоаттенуированным «Орлов-В» и низкоаттенуированным «Орлов-14».

**Материал и методы.** В экспериментах использовали серонегативных к ВК обезьян вида макак резус (*Macaca mulatta*) массой 3,3–5,1 кг ( $n = 7$ ). Определение нейровирулентности штаммов выполняли посредством комплекса клинических, патоморфологических и вирусологических методов. Клиническое наблюдение за животными осуществляли ежедневно на протяжении 28 сут после инокуляции. Титрование вируса проводили в соответствии со стандартной методикой по цитопатическому действию (ЦПД) (показателю ТЦД<sub>50</sub>/мл – тканевая цитопатическая доза) в культуре клеток ВНК-21. Титр ВК рассчитывали по методу Рида и Менча.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в процессе аттенуации штамм «Орлов-В» утратил способность к репликации в клетках ЦНС и индуцированию в них умеренных/выраженных специфических изменений, а также к преодолению гематоэнцефалического барьера с поражением чувствительных органов и тканей. Указанный факт свидетельствует о низком уровне остаточной нейровирулентности вакцинного штамма.

**Заключение.** Полученные в рамках настоящего исследования результаты относительно клинических симптомов поражения ЦНС и характере патологического процесса в её тканях у экспериментальных животных моделей могут быть значимыми для совершенствования контроля безопасности живых краснушных вакцин. Эти данные позволяют рассматривать штамм «Орлов-В» в качестве кандидатного при дальнейшей работе по созданию краснушной вакцины на основе отечественного вакцинного штамма.

**Ключевые слова:** остаточная нейровирулентность; вирус краснухи (ВК); аттенуация; обезьяны макак резус (*Macaca mulatta*)

**Для цитирования:** Шамсутдинова О.А., Булгин Д.В., Карал-оглы Д.Д., Лаврентьева И.Н., Клоц И.Н. Сравнительный анализ остаточной нейровирулентности вакцинного и низкоаттенуированного штаммов вируса краснухи (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) в эксперименте на обезьянах вида макак резус (*Macaca mulatta*). *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 133-141. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-97>

**Для корреспонденции:** Шамсутдинова Ольга Анатольевна, научный сотрудник лаборатории иммунологии и биологии клетки, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Минобрнауки, 354376, Сочи, Россия, E-mail: [shamsutdinova-o-a@yandex.ru](mailto:shamsutdinova-o-a@yandex.ru)

**Участие авторов:** Шамсутдинова О.А. – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментов, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи; Булгин Д.В. – проведение экспериментальной части; Карал-оглы Д.Д. – концепция и дизайн исследования; Лаврентьева И.Н. – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментальной части, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи; Клоц И.Н. – подготовка текста статьи.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность ветеринарному врачу ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Минобрнауки (НИИ МП) И.И. Чугуевой, принимавшей участие в клиническом наблюдении за животными.

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

**Этическое утверждение.** Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Комиссией по биоэтике ФГБНУ НИИ МП (Протокол № 16 от 14.08.2019 г.)

Поступила 03.02.2022

Принята в печать 23.03.2022

Опубликована 30.04.2022

## ORIGINAL ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-97>

## Comparative analysis of residual neurovirulence of vaccine and low attenuated rubella virus (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) strains in the experiments on the macaque rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys

Olga A. Shamsutdinova<sup>1</sup>, Dmitry V. Bulgin<sup>1</sup>, Dzhina D. Karal-ogly<sup>1</sup>,  
Irina N. Lavrentieva<sup>2</sup>, Igor N. Klots<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBRI «Research Institute of Medical Primatology» of the Ministry of Education and Science of Russia, Sochi, 354376, Russia;

<sup>2</sup>FSBI «Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 197101, Saint-Petersburg, Russia

**Introduction.** Rubella is currently an infection controlled by specific prophylaxis. Not only the right vaccine prophylaxis strategy and tactics, but also the use of effective and safe vaccine preparations is crucial for the elimination of this disease.

The **aim** of the investigation was to study the morphological and pathogenetic patterns of changes developing in the central nervous system (CNS) and internal organs of monkeys (*Haplorhini*) during intracerebral inoculation with 2 strains of rubella virus (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) (RV): highly attenuated Orlov-B, and low attenuated Orlov-14.

**Material and methods.** In the experiments, seronegative rhesus macaque monkeys (*Macaca mulatta*) weighing 3.3–5.1 kg ( $n = 7$ ) were used. Neurovirulence of the strains was determined by a complex of clinical, pathomorphological, and virological methods.

**Results and discussion.** It was found that during attenuation, the Orlov-B strain lost the ability to replicate in CNS cells and induce moderate/expressed specific changes in them, as well as to overcome the blood-brain barrier and cause the damage of sensitive organs and tissues. This fact indicates a low level of residual neurovirulence of the vaccine strain.

**Conclusion.** The results obtained in this study regarding the clinical symptoms of CNS lesions and the nature of the pathological process in its tissues in experimental animals can be significant for the improvement of safety control of live rubella vaccines. These data indicate that the Orlov-B strain can be considered as a candidate strain for further study on the development of a rubella vaccine based on the domestic vaccine strain.

**Key words:** residual neurovirulence, rubella virus (RV), attenuation, macaque rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys

**For citation:** Shamsutdinova O.A., Bulgin D.V., Karal-ogly D.D., Lavrentieva I.N., Klots I.N. Comparative analysis of residual neurovirulence of vaccine and low attenuated rubella virus (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) strains in the experiment on the macaque rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 133-141. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-97>

**For correspondence:** Olga A. Shamsutdinova, Researcher of the Immunology and Cell Biology Laboratory, FSBRI «Research Institute of Medical Primatology» of the Ministry of Education and Science of Russia, 354376, Sochi, Russia. E-mail: [shamsutdinova-o-a@yandex.ru](mailto:shamsutdinova-o-a@yandex.ru)

**Information about the authors:**

Shamsutdinova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-2742-3965>

Bulgin D.V., <https://orcid.org/0000-0003-1739-8505>

Karal-ogly D.D., <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>

Lavrentieva I.N., <http://orcid.org/0000-0002-2188-6547>

Klots I.N., <https://orcid.org/0000-0003-1025-3127>



**Contribution:** Shamsutdinova O.A. – research concept and design, conducting of the experiments, collection, analysis, and interpretation of the data, preparing of the text; Bulgin D.V. – conducting of the experiments; Karal-ogly D.D. – research concept and design; Lavrentieva I.N. – research concept and design, conducting of the experiments, analysis, and interpretation of the data, preparing of the text; Klots I.N. – preparing of the text.

**Funding.** The research was funded by the State budget.

**Acknowledgement.** The authors are grateful to the veterinarian FSBRI «Research Institute of medical Primatology» I.I. Chugueva who took part in the clinical observation of animals.

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

**Ethics approval.** Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Bioethics Commission of the FSBRI «Research Institute of medical Primatology» (Protocol No. 16 dated August 14, 2019).

Received 03 February 2022

Accepted 23 March 2022

Published 30 April 2022

## Введение

Вирус краснухи (ВК) (*Matonaviridae: Rubivirus: Rubella virus*) – возбудитель антропонозной инфекции, протекающей в форме лёгкого инфекционного экзантематоза у детей и тяжёлого внутриутробного поражения плода у беременных. Развитие патологического процесса приводит к нарушению онтогенеза, формированию врождённых пороков развития и, как следствие, – самопроизвольным абортam, мертворождению и рождению детей с синдромом врождённой краснухи (СВК) [1, 2].

В настоящее время специфическая профилактика болезни (в первую очередь СВК) проводится с использованием живых вакцин [3, 4]. В связи с тем, что такие вакцинные препараты содержат живые (хотя и ослабленные) нейровирулентные штаммы, к последним предъявляются повышенные требования в отношении уровня их аттенуации [5, 6]. Так, при испытании на добровольцах производного первого лицензированного штамма HPV-77 – HPV-77DE5 [7] и экспериментальной серии вакцины, приготовленной из штамма «Орлов» на уровне 16 пассажа [8], в ряде случаев выявлены типичные для краснухи клинические реакции: выраженная среднепятнистая сыпь, повышение температуры тела и увеличение затылочных лимфатических узлов. При этом реактогенность Штамма «Орлов» составила 30%. Поэтому согласно действующим нормативным документам безопасность аттенуированных вакцинных препаратов (минимальная реактогенность) наряду с достаточной иммуногенностью служат важнейшими критериями пригодности штамма для приготовления на его основе живой аттенуированной вакцины [9].

Таким образом, определение характера и особенностей краснушного патологического процесса в центральной нервной системе (ЦНС) и внутренних органах обезьян (*Haplorhini*), подвергнутых интрацеребральному заражению вакцинными (в частности, «Орлов-В») штаммами и реактогенным штаммом «Орлов-14», на сегодняшний день остаётся весьма актуальным.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических и патогенетических характеристик

изменений, развивающихся в ЦНС и экстраневрально у обезьян при интрацеребральной инокуляции 2 штаммами ВК: высокоаттенуированным «Орлов-В» и низкоаттенуированным – «Орлов-14».

## Материал и методы

В работе использовали высокоаттенуированный вакцинный штамм «Орлов-В» (39 пассажей в первично-трипсинизированной культуре клеток почки кролика (ППК)) [10] и низкоаттенуированный штамм «Орлов-14» (14 пассажей в ППК) ВК, полученные из коллекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (НИИЭМ).

Исследование проводили на 7 клинически здоровых обезьянах вида макак резус (*Macaca mulatta*) массой 3,3–5,1 кг, родившихся и содержащихся в питомнике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (НИИМП). В эксперимент отбирали особей, не имевших в сыворотке крови нейтрализующих антител к ВК. Обезьяны были рандомизированы на 3 группы. В I группе животным ( $n = 3$ ) осуществляли интрацеребральное введение препарата, содержавшего высокоаттенуированный штамм «Орлов-В» с инфекционным титром  $4,7 \lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$  (ТЦД – тканевая цитопатическая доза). Обезьянам II группы ( $n = 3$ ) вводили материал, содержавший низкоаттенуированный штамм «Орлов-14» с инфекционными титрами 3,8 и  $4,7 \lg \text{ТЦД}_{50}/0,5 \text{ мл}$ , а особи III группы ( $n = 1$ ) – растворитель для лиофилизированной коммерческой вакцины против краснухи (вода для инъекций).

До начала эксперимента обезьян вводили в состояние глубокого наркоза, который достигался внутривенной инфузией 0,1 мл ксилы (Interchemie Werken de Adelaar Eesti AS, Эстония) и 0,05 мл золетила (Valdepharm, Франция) из расчёта на 1,0 кг массы животного. После этого сверлом диаметром 1,5 мм формировали трепанационное отверстие глубиной 2,5 см, располагавшееся на 0,5 см каудальнее коронарного (венечного) шва и на 1 см латеральнее сагиттального шва. Вирусосодержащий материал в объёме 0,25 мл вводили через указанное отверстие в область таламуса каждого полушария головного мозга. С целью

последующего образования «биологического шва» в момент инокуляции кожу головы натягивали назад и фиксировали мануально. Для инфицирования использовали иглу диаметром 0,6 мм и длиной 5,0 см. Данная методика интрацеребрального заражения позволяла уменьшить вероятность повреждения стенок желудочков мозга и предупредить развитие посттравматических реакций.

Клиническое наблюдение за обезьянами проводили ежедневно в течение 28 сут, на протяжении которых регистрировали наличие либо отсутствие общих клинических симптомов (нарушение аппетита, повышение температуры тела, вялость, беспокойство) и признаков поражения ЦНС (тремор конечностей, нарушение координации, парезы, параличи).

Животных выводили из эксперимента на 12, 21 и 28 сут. Перед эвтаназией обезьян повторно вводили в глубокий наркоз путём инфузии в паховую вену 1 мл золетила в комбинации с 4 мл ксилы. После наступления глубокого сна выполняли введение в эту же вену 5 мл листенона (Takeda Austria GmbH, Австрия), что приводило к полной остановке сердца.

Для гистологического и вирусологического исследования в процессе аутопсии осуществляли забор тканей ЦНС (головной и спинной мозг), лимфатических узлов (поднижнечелюстные и задние шейные), внутренних органов (лёгкое, печень, селезёнка), а также цереброспинальной жидкости.

Титрование ВК производили по цитопатогенному действию (ЦПД) в клеточной культуре ВНК-21 (сублиния перевиваемых клеток почки новорождённого сирийского хомячка). Из тканей различных отделов ЦНС и висцеральных органов готовили 10% суспензию с физиологическим (0,9%) раствором натрия хлорида (NaCl). Для получения надосадочной жидкости суспензию центрифугировали на протяжении 10 мин при 1000 об/мин, после чего указанную жидкость использовали для приготовления последовательных 10-кратных разведений от  $10^{-1}$  до  $10^{-8}$ . Из пробирок с каждым разведением вносили по 100 мкл жидкости в 4 лунки 96-луночного планшета. Инфицированные и контрольные культуры клеток инкубировали в термостате с 5% углекислым газом ( $\text{CO}_2$ ) при температуре 35 °С. Учёт результатов проводили на 12 сут по реакции ЦПД. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча. Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного обеспечения STATISTICA v. 6.0. Различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Гистологическому исследованию подлежали ткани передней и задней центральных извилин правого и левого полушария, таламуса (зрительных бугров), среднего мозга, моста (варолиева), мозжечка, продолговатого мозга, шейного и поясничного отделов спинного мозга, а также поднижнечелюстных и задних шейных лимфоузлов, лёгкого, селезёнки и печени. Соответствующий аутопсийный материал фиксировали в растворе нейтрального забуференного 10% формалина, обезживали в этиловом спирте

различной концентрации по общепринятой методике, заливали в парафиновые блоки, после чего готовили срезы толщиной 4–5 мкм. Последние окрашивали гематоксилином и эозином, а также крезильным фиолетовым по методу Ниссля. Морфологический анализ осуществляли при помощи биологического микроскопа для лабораторных исследований Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с цифровой камерой для микроскопов AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH).

Локализацию и выраженность патоморфологических изменений в ЦНС животных оценивали по 4-балльной шкале, рекомендованной Министерством здравоохранения Российской Федерации, в соответствии с общей фармакопейной статьёй ОФС.1.7.2.0010.15 «Оценка специфической безопасности производственных штаммов и посевных вирусов кори, паротита и краснухи» [11].

### Результаты

На протяжении периода клинического наблюдения за обезьянами I и III группы ни у одной из особей не отмечено общих клинических симптомов и неврологических проявлений, типичных для данного заболевания. Клиническое состояние экспериментальных моделей соответствовало физиологической норме. У обезьяны № 42 884 (II группа), инфицированной низкоаттенуированным штаммом ВК «Орлов-14» в титре 4,7 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл, на 10 сут эксперимента появились гипертермия до 39,5 °С, отсутствие аппетита и вялость. На 11 и 12 сут зафиксированные отклонения от физиологической нормы сохранялись, дополнительно отмечены слабость конечностей, тремор левой верхней конечности, отсутствие прыжков и лазанья по клетке.

У 2 животных II группы №№ 43 389 и 43 419, инокулированных этим же штаммом, но с меньшим значением инфекционного титра (3,8 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл), имели место незначительный субфебрилитет и снижение аппетита; каких-либо нарушений со стороны ЦНС не регистрировалось. При этом гипертермия у первой обезьяны сохранялась на протяжении 3 сут (15–17 сут эксперимента), а у второй – в течение 2 сут (с 14 по 15). По истечении лихорадочного периода их общее клиническое состояние не отличалось от физиологической нормы.

При вирусологическом исследовании у инфицированных штаммом «Орлов-В» и умерщвлённых на 12, 21 и 28 сут обезьян инфекционный вирус не выделен ни в одном из исследованных образцов (табл. 1). Однако у животных, заражённых штаммом «Орлов-14» в инфекционных титрах 4,7 и 3,8 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл и эвтаназированных соответственно на 12 и 21 сут от начала эксперимента, возбудитель детектирован в различных отделах ЦНС, лимфатических узлах и висцеральных органах. Следует отметить, что ни в ЦНС, ни в периферических органах обезьяны, инокулированной штаммом «Орлов-14» (3,8 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл) и выведенной из эксперимента на 28 сут, присутствие инфекционного ВК не обнаружено.

Локализацию и степень патоморфологических изменений в ЦНС обезьян определяли по 4-балльной шкале. По результатам гистологического исследования у особей, инокулированных вакцинным штаммом «Орлов-В» (группа I) в инфекционном титре 4,7 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл, какие-либо дегенеративные изменения в головном и спинном мозге отсутствовали. У обезьяны № 38 976, выведенной из эксперимента на 12 сут, распространение патологического процесса выявлено в двигательной зоне коры большого (головного) мозга и таламусе. Средний балл поражений ЦНС животного составил 0,3 (табл. 2).

У обезьян №№ 43 764 и 43 456, эвтаназированных соответственно на 21 и 28 сут от момента заражения штаммом «Орлов-В», в тканях головного и спинного мозга патологических изменений нейронов и глиальных клеток не выявлено. Во всех отделах оболочки мозга были тонкие, строение их соответствовало анатомическому делению, гиперемия отсутствовала. Ядра нейронов светлые, с чёткими нуклеолами. Чёрное (нисслевское) вещество отчётливо контурировано; глия без особенностей (рис. 1). Средний балл поражений ЦНС у данных животных был равен 0,0.

Исследование тканей ЦНС обезьян II группы в зависимости от периода наблюдения (12, 21 и 28 сут) выявило как дистрофические изменения нейронов и единичные васкулиты, так и выраженные воспалительные реакции, характерные для тяжёлого менингоэнцефало-

миелита. Так, у особи № 42 884, выведенной из эксперимента на 12 сут после инфицирования штаммом «Орлов-14» (титр 4,7 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл), обнаружено наличие значительной лимфоцитарной инфильтрации, очаговых/множественных васкулитов в месте инокуляции и за его пределами, а также явлений менингоэнцефаломиелита. Очаги воспаления зарегистрированы практически во всех отделах головного, а также в шейном и поясничном отделах спинного мозга. Средний балл поражений ЦНС у этой обезьяны составил 3,0.

Гистопатологическая картина имела место и у обезьяны № 43 389, инокулированной тем же штаммом в титре 3,8 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл и эвтаназированной на 21 сут от начала эксперимента. Присутствовали характерные для очагового энцефалита поражения: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация мозговых оболочек с вовлечением в процесс сосудистых сплетений головного мозга, локальные воспалительные изменения как в сером, так и в белом мозговом веществе. Средний балл поражений ЦНС – 1,8.

Далее, у модели № 43 419, умерщвлённой на 28 сут после введения штамма «Орлов-14» (3,8 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,5 мл), выявлена слабая инфильтративно-продуктивная реакция. Единичные васкулиты, дистрофические изменения нейронов и мелкие инфильтраты обнаруживались в белом и сером веществе головного мозга. Средний балл поражений ЦНС обезьяны равен 1,3 (рис. 2).

**Таблица 1. Титры вируса в различных отделах центральной нервной системы и внутренних органах обезьян, интрацеребрально инокулированных высокоаттенуированным штаммом «Орлов-В» и низкоаттенуированным штаммом «Орлов-14» вируса краснухи**  
**Table 1. Virus titers in various parts of the central nervous system and peripheral organs of monkeys inoculated intracerebrally with a highly attenuated strain «Orlov-V» and a low attenuated strain «Orlov-14» of rubella virus**

	Группа I Group I		Группа II Group II			Группа III Group III	
Номер животного Monkey ID	38 976	43 764	43 456	42 884	43 389	43 419	36 518
Время эвтаназии, сут Time of euthanasia, day	12	21	28	12	21	28	28
Исследуемый образец Tested sample	Титр вируса, lg ТЦД <sub>50</sub> /мл Virus titer, lg TCD <sub>50</sub> /ml						
Головной мозг Brain	0,0	0,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0
Шейный отдел спинного мозга Cervical part of the spinal cord	0,0	0,0	0,0	3,2	0,0	0,0	0,0
Поясничный отдел спинного мозга Lumbar part of the spinal cord	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
Цереброспинальная жидкость Cerebrospinal fluid	0,0	0,0	0,0	2,4	0,0	0,0	0,0
Поднижечелюстные лимфатические узлы Submandibular lymph nodes	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	0,0	0,0
Задние шейные лимфатические узлы Posterior cervical lymph nodes	0,0	0,0	0,0	2,3	1,8	0,0	0,0
Лёгкое Lung	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Селезёнка Spleen	0,0	0,0	0,0	2,0	2,0	0,0	0,0
Печень Liver	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0



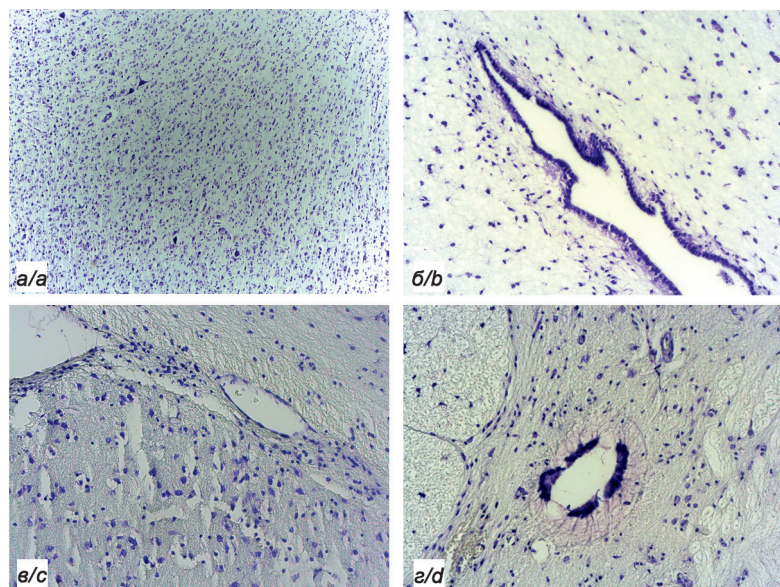
Таблица 2. Оценка выраженности патоморфологических изменений в исследованных отделах центральной нервной системы экспериментальных приматов

Table 2. Assessment of the intensity of pathomorphological changes in the parts of the central nervous system of experimental primates

Группа Group	№ животного Monkey ID	Время эвтаназии, сут Time of euthanasia, day	Условные обозначения отделов центральной нервной системы, подлежащих гистологическому исследованию Symbols of the departments of the central nervous system of primates subject to histological examination														Средний балл Mean score		
			Отделы головного мозга Brain divisions												Отделы спинного мозга Spinal cord divisions				
			Л L	А A	Д D	Г G	Т T	В V	HP HP	З O	xxxx SA	xxx OP	xx CP	x CAP	ш.о. CSC	п.о. HSC			
			Выраженность патоморфологических изменений, баллы Intensity of pathomorphological changes, scores																
I	38 976	12	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3
	43 764	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	43 456	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	42 884	12	3	3	3	4	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3,0
II	43 389	21	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1,8
	43 419	28	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1,3
III	36 518	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0

**Примечание.** Л – лобная зона коры большого (головного) мозга; А – передние рога боковых желудочков и отделы подкорковых ганглиев: головка хвостатого ядра, передняя ножка внутренней капсулы, чечевицеобразное ядро; Д – двигательная зона коры большого (головного) мозга; Г – центральные части боковых желудочков, III желудочек, хвостатое ядро, таламус, внутренняя капсула, чечевицеобразное ядро; Т – теменная зона коры большого (головного) мозга; В – центральные части боковых желудочков и III желудочек, тело хвостатого ядра, ядра таламуса, задняя ножка внутренней капсулы; HP – гиппокамп, нижние рога боковых желудочков; З – затылочная зона коры большого (головного) мозга; xxxx – водопровод мозга (силвиев), чёрное (нисслевское) вещество, ядра среднего мозга; xxx – оральная часть IV желудочка, собственные ядра моста (варолиева) и расположенные в нём участки проводящих путей; xx – центральная часть IV желудочка, ядра и участки проводящих путей, расположенные в дне ромбовидной ямки продолговатого мозга; x – каудальная часть IV желудочка, ядра олив, ретикулярная формация, ядра черепных нервов, участки проводящих путей; ш.о. – шейный отдел спинного мозга: ядра серого вещества и проводящие пути белого вещества; п.о. – поясничный отдел спинного мозга.

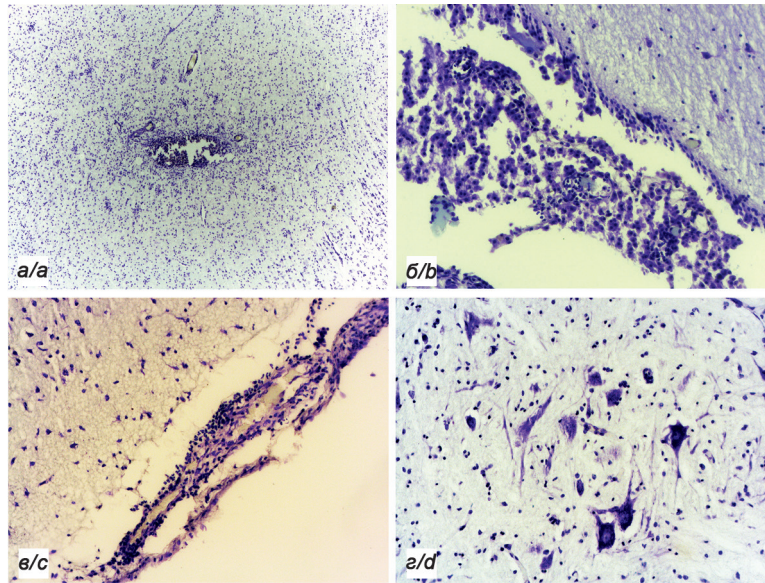
**Note.** L, frontal cerebral cortex; A, anterior horns of the lateral ventricles and sections of the subcortical ganglia: the head of the caudate nucleus, the anterior leg of the inner capsule, lenticular nucleus; D, motor area of the cerebral cortex; G, central parts of the lateral ventricles, third ventricle, caudate nucleus, thalamus, inner capsule, lenticular nucleus; T, parietal cerebral cortex; V, central parts of the lateral ventricles and the third ventricle, the body of the caudate nucleus, the nuclei of the thalamus, the posterior leg of the inner capsule; HP, hippocampus, lower horns of the lateral ventricles; O, occipital cerebral cortex; SA, cerebral aqueduct (aqueduct Sylvii), substantia nigra (Nisslevian substance), nuclei of the midbrain; OP, oral part of the fourth ventricle, own nuclei of the pons (Varolii) and the sections of the pathways located in it; CP, the central part of the fourth ventricle, nuclei and sections of the pathways located at the bottom of the rhomboid fossa of the medulla oblongata; CAP, caudal part of the fourth ventricle, olive nuclei, reticular formation, cranial nerve nuclei, sections of the pathways; CSC, cervical spinal cord: the nuclei of the gray matter and the pathways of the white matter; HSC, lumbar spinal cord.



**Рис. 1.** Гистологическая структура мозговой ткани обезьяны № 43 456, эвтаназированной на 28 сут после заражения вакцинным штаммом «Орлов-В». а) – место введения. Типичное гистологическое строение мозговой ткани. Патологических изменений не выявлено; б) – таламус. Патологические изменения отсутствуют; в) – предцентральная извилина. Эпендимный эпителий типичного гистологического строения; г) – поясничный отдел спинного мозга. Структура мозговой ткани без особенностей. Глиальные элементы без явлений активации. Микрофотографии, окраска по методу Ниссля (краситель кризильный фиолетовый), увеличение ×200 (б–г).

**Fig. 1.** Histological structure of the brain tissue of monkey No. 43 456, euthanized on day 28 after infection with the vaccine strain Orlov-V: a), place of viral injection. There is typical histological structure of brain tissue. No pathological changes are found; b), thalamus. No pathological changes are found; c), precentral gyrus. Ependymal epithelium has a typical histological structure; d), lumbar part of the spinal cord. The structure of the brain tissue is normal. Glial elements are without activation phenomena. Microphotographs, Nissl staining (cresyl violet dye), magnification: ×50 (a); ×200 (b–d).





**Рис. 2.** Гистологическая структура мозговой ткани обезьяны № 43 419, умерщвлённой на 28 сут после заражения низкоаттенуированным штаммом «Орлов-14» в титре  $3,8 \lg \text{TCD}_{50}/0,5 \text{ мл}$ . *a)* – место введения. Очаговый глиоз, умеренно выраженные дистрофические изменения нейронов в зоне инокуляции; *б)* – таламус. Дистрофические изменения нервных клеток, явления васкулита; *в)* – прецентральный извилины. Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки. Умеренные дистрофические изменения нейронов в зоне воспаления; *г)* – поясничный отдел спинного мозга. Типичное гистологическое строение ткани. Патологические изменения отсутствуют. Микрофотографии, окраска по методу Ниссля (краситель кризидиловый фиолетовый), увеличение  $\times 50$  (*a*),  $\times 200$  (*б*–*г*).

**Fig. 2.** Histological structure of the brain tissue of monkey No. 43 419, euthanized on day 28 after infection with a low attenuated strain «Orlov-14» in a titer of  $3.8 \lg \text{TCD}_{50}/0.5 \text{ ml}$ . *a)*, place of viral injection. There are focal gliosis and moderate dystrophic changes in nerve cells in the inoculation zone; *b)*, thalamus shows the dystrophic changes in neurons and signs of vasculitis; *c)*, precentral gyrus. There are focal lymphohistiocytic infiltration of the pia mater and moderate dystrophic changes in neurons in the area of inflammation; *d)*, lumbar part of spinal cord. The histological structure of the tissue is the typical one. No pathological changes are found. Microphotographs, Nissl staining (cresyl violet dye), magnification:  $\times 50$  (*a*);  $\times 200$  (*b*–*d*).

У обезьяны № 36 518 (III группа), умерщвлённой на 28 сут после инокуляции, в тканях головного и спинного мозга патологических изменений не выявлено. Ядра нервных клеток светлые с чёткими нуклеолами; чёрное вещество отчётливо контурировано, глия без особенностей. Средний балл поражений ЦНС у данной особи составил 0,0.

Что касается результатов гистологического исследования экстракраневральных органов экспериментальных моделей, то оно не выявило выраженных патологических изменений во всех исследованных тканях. Так, у всех животных строение лёгких, печени, почек, поджелудочной железы и селезёнки определялось как типичное, без особенностей; гиперемия и посторонняя клеточная инфильтрация отсутствовали. В лёгочной ткани на фоне сохранения воздушности определялись тонкие межальвеолярные перегородки, просветы альвеол и бронхов были свободными. Признаки активации затылочных, задних шейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов имели место у обезьяны № 42884, инфицированной низкоаттенуированным штаммом «Орлов-14» и умерщвлённой на 12 сут эксперимента. У животных №№ 43 389 и 43 419, заражённых низкоаттенуированным штаммом «Орлов-14» и эвтаназированных на 21 и 28 сут соответственно, зарегистрированы изолированные признаки активации только в поднижнечелюстных лимфоузлах.

## Обсуждение

Сравнительный анализ результатов, полученных при изучении остаточной нейровирулентности высокоаттенуированного штамма «Орлов-В» и низкоаттенуированного «Орлов-14» в тесте интрацеребрального заражения обезьян, имеет большое теоретическое и практическое значение. Низшие приматы (*Primates*) представляют собой наиболее адекватную лабораторную модель для экспериментального изучения аттенуированных штаммов ВК [12, 13]. Этот возбудитель патогенен, в частности, для обезьян вида макак резус, чувствительных к интраназальному, внутримышечному и внутривенному инфицированию [14]. По данным литературных источников, патогенез вызываемого ВК заболевания сходен с таковым у человека, в частности по параметрам продолжительности инкубационного периода и вирусывыделения, наличия виремии, динамики формирования вирусспецифических антител [15].

В нашем исследовании в качестве положительно-контроля использован реактогенный штамм «Орлов-14», вводимый как в той же ( $4,7 \lg \text{TCD}_{50}/0,5 \text{ мл}$ ), так и меньшей ( $3,8 \lg \text{TCD}_{50}/0,5 \text{ мл}$ ) дозе по сравнению с вакцинным штаммом «Орлов-В».

В ходе экспериментов получены данные клинического наблюдения за моделями. У обезьян, заражённых

ных низкоаттенуированным штаммом «Орлов-14», в зависимости от полученной дозы инфекционного вируса наблюдали появление клинических и неврологических симптомов, типичных для краснухи. В то же время у особой группы штамма «Орлов-В» ни в одном случае не регистрировались клинически значимые симптомы, свидетельствующие о поражении ЦНС (тремор, изолированная слабость в конечностях, дискоординация, парезы и параличи). Не отмечено также изменений поведенческих характеристик животных; у обезьян сохранялись типичные движения в клетках (прыжки, лазанье, захват предметов). Таким образом, результаты мониторинга указывают на ареактогенность [16] штамма «Орлов-В» как один из главных критериев пригодности штаммов для живых аттенуированных вакцин.

В рамках данного эксперимента выполнено морфологическое (гистологическое) исследование состояния тканей ЦНС обезьян в тесте интрацеребрального заражения, являющееся на сегодняшний день единственным рекомендованным методом оценки специфической безопасности аттенуированных вакцинных штаммов. Сравнительный анализ гистопатологической картины различных отделов ЦНС животных в целом свидетельствует об утрате вакцинным штаммом «Орлов-В» способности размножаться в клетках ЦНС и индуцировать умеренные/выраженные дегенеративные изменения в головном и спинном мозге.

Суммируя изложенное, можно констатировать, что отсутствие вирусспецифических поражений в исследуемых тканях обезьян макак резус указывает на утрату в процессе аттенуации вакцинным штаммом «Орлов-В» способности к преодолению гематоэнцефалического барьера. Об этом свидетельствует также анализ результатов вирусологического исследования различных отделов ЦНС и внутренних органов животных, что, в свою очередь, указывает на низкий уровень остаточной нейровирулентности данного штамма и является важным показателем его безопасности.

### Заключение

В работе проведена оценка нейровирулентности высокоаттенуированного штамма «Орлов-В» и низкоаттенуированного штамма «Орлов-14» в тесте интрацеребрального заражения обезьян. Полученные результаты относительно клинических симптомов поражения ЦНС и характере патологического процесса в её тканях у экспериментальных животных могут быть значимы для совершенствования контроля безопасности живых краснушных вакцин. Эти данные позволяют рассматривать штамм «Орлов-В» в качестве кандидата при дальнейших исследованиях по созданию живой краснушной вакцины на основе отечественного вакцинного штамма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bouthry E., Picone O., Hamdi G., Grangeot-Keros L., Ayoubi J.M., Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat. Diagn.* 2014; 34(13): 1246–53. <https://doi.org/10.1002/pd.4467>

2. Saffar H., Khalifelloo M., Saffar M.J., Abdollahi A., Parsaei M.R., Ghorbani G.R., et al. Measles and rubella serosusceptibility among population vaccinated with different schedules: the potential impact on measles-rubella elimination in Iran. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 305. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05970-7>
3. Di Pietrantonj C., Rivetti A., Marchione P., Debalini M.G., Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 4(4): CD004407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub4>
4. Terracciano E., Amadori F., Pettinicchio V., Zaratti L., Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. *J. Prev. Med. Hyg.* 2020; 61(1): E98-E108. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1.1310>
5. Croce E., Hatz C., Jonker E.F., Visser L.G., Jaeger V.K., Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine.* 2017; 35(9): 1216–26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>
6. Миронов А.Н., ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Том I.* М.: Гриф и К; 2012.
7. Yang M.H., Freitas A.R.R. Biological view of vaccination described by mathematical modellings: from rubella to dengue vaccines. *Math. Biosci. Eng.* 2019; 16(4): 3195–214. <https://doi.org/10.3934/mbe.2019159>
8. Мешалова В.Н., Жукова Е.А., Степанов А.Н. Прививочные свойства краснушной вакцины из штамма «Орлов». В кн.: *Детские вирусные инфекции. Труды Института Пастера.* Ленинград; 1979: 112–5.
9. Медуницын Н.В. Государственная система оценки безопасности вакцин. *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики: информационный бюллетень.* 2000; (8): 4–6.
10. Лаврентьева И.Н., Сухобаевская Л.П., Жебрун А.Б. Штамм вируса краснухи для получения медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). Патент РФ № 2081912; 1995. Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2492235>.
11. Общая фармакопейная статья ОФС.1.7.2.0010.15. Оценка специфической безопасности производственных штаммов и посевных вирусов кори, паротита и краснухи. Available at: <https://nevacert.ru/reestry/pharmacopoeia/ofs.1.7.2.0010.15> (accessed February 2, 2022).
12. Barrett J.R. Pediatric vaccines and neurodevelopment: primate study finds no adverse behavioral effects. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(6): A156. <https://doi.org/10.1289/ehp.123-A156>
13. Curtis B., Liberato N., Rulien M., Morrisroe K., Kenney C., Yutuc V., et al. Examination of the safety of pediatric vaccine schedules in a non-human primate model: assessments of neurodevelopment, learning, and social behavior. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(6): 579–89. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408257>
14. Gadad B.S., Li W., Yazdani U., Grady S., Johnson T., Hammond J., et al. Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(40): 12498–503. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500968112>
15. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. Monkey viral pathology in the Sukhum colony and modeling human viral infections. *J. Med. Primatol.* 2018; 47(4): 273–7. <https://doi.org/10.1111/jmp.12351>
16. Lim F.S., Han H.H., Bock H.L. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine containing the RIT 4385 mumps strain in healthy Singaporean children. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2007; 36(12): 969–73.

### References

1. Bouthry E., Picone O., Hamdi G., Grangeot-Keros L., Ayoubi J.M., Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat. Diagn.* 2014; 34(13): 1246–53. <https://doi.org/10.1002/pd.4467>
2. Saffar H., Khalifelloo M., Saffar M.J., Abdollahi A., Parsaei M.R., Ghorbani G.R., et al. Measles and rubella serosusceptibility among population vaccinated with different schedules: the potential impact

- on measles-rubella elimination in Iran. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 305. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05970-7>
3. Di Pietrantonj C., Rivetti A., Marchione P., Debalini M.G., Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 4(4): CD004407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub4>
  4. Terracciano E., Amadori F., Pettinicchio V., Zaratti L., Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. *J. Prev. Med. Hyg.* 2020; 61(1): E98-E108. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1.1310>
  5. Croce E., Hatz C., Jonker E.F., Visser L.G., Jaeger V.K., Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine.* 2017; 35(9): 1216–26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>
  6. Mironov A.N., ed. *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Drugs. Volume 1 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Tom 1]*. Moscow: Grif i K; 2012. (in Russian)
  7. Yang M.H., Freitas A.R.R. Biological view of vaccination described by mathematical modellings: from rubella to dengue vaccines. *Math. Biosci. Eng.* 2019; 16(4): 3195–214. <https://doi.org/10.3934/mbe.2019159>
  8. Meshalova V.N., Zhukova E.A., Stepanov A.N. Vaccination properties of rubella vaccine from the «Orlov» strain. In: *Children's viral infections: Proceedings of the Pasteur Institute [Privivochnye svoystva krasnushnoy vaksiny iz shtamma «Orlov». V kn.: Detskie virusnye infektsii: Trudy Instituta Pastera]*. Leningrad; 1979: 112–5. (in Russian)
  9. Medunitsyn N.V. State system for assessing the safety of vaccines [*Gosudarstvennaya sistema otsenki bezopasnosti vaksin]. Vaksinatziya. Novosti vaksinoprofilaktiki: informatsionnyy byulleten'*. 2000; (8): 4–6. (in Russian)
  10. Lavrent'eva I.N., Sukhobaevskaya L.P., Zhebrun A.B. Rubella virus strain for the production of medical immunobiological preparations (MIBP). Patent RF № 2081912; 1995. Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2492235>. (in Russian)
  11. General Pharmacopoeial Article of OFS.1.7.2.0010.15. Assessment of the specific safety of industrial strains and seed viruses of measles, mumps, and rubella. Available at: <https://nevacert.ru/reestry/pharmacopoeia/of.1.7.2.0010.15> (accessed February 2, 2022). (in Russian)
  12. Barrett J.R. Pediatric vaccines and neurodevelopment: primate study finds no adverse behavioral effects. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(6): A156. <https://doi.org/10.1289/ehp.123-A156>
  13. Curtis B., Liberato N., Rulien M., Morrisroe K., Kenney C., Yutuc V., et al. Examination of the safety of pediatric vaccine schedules in a non-human primate model: assessments of neurodevelopment, learning, and social behavior. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(6): 579–89. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408257>
  14. Gadad B.S., Li W., Yazdani U., Grady S., Johnson T., Hammond J., et al. Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(40): 12498–503. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500968112>
  15. Lapin B.A., Shevtsova Z.V. Monkey viral pathology in the Sukhum colony and modeling human viral infections. *J. Med. Primatol.* 2018; 47(4): 273–7. <https://doi.org/10.1111/jmp.12351>
  16. Lim F.S., Han H.H., Bock H.L. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine containing the RIT 4385 mumps strain in healthy Singaporean children. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2007; 36(12): 969–73.



## 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>, Арифуллина 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 преобладающей 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., Арифуллина 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; Арифуллина 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; Svitch 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 I 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

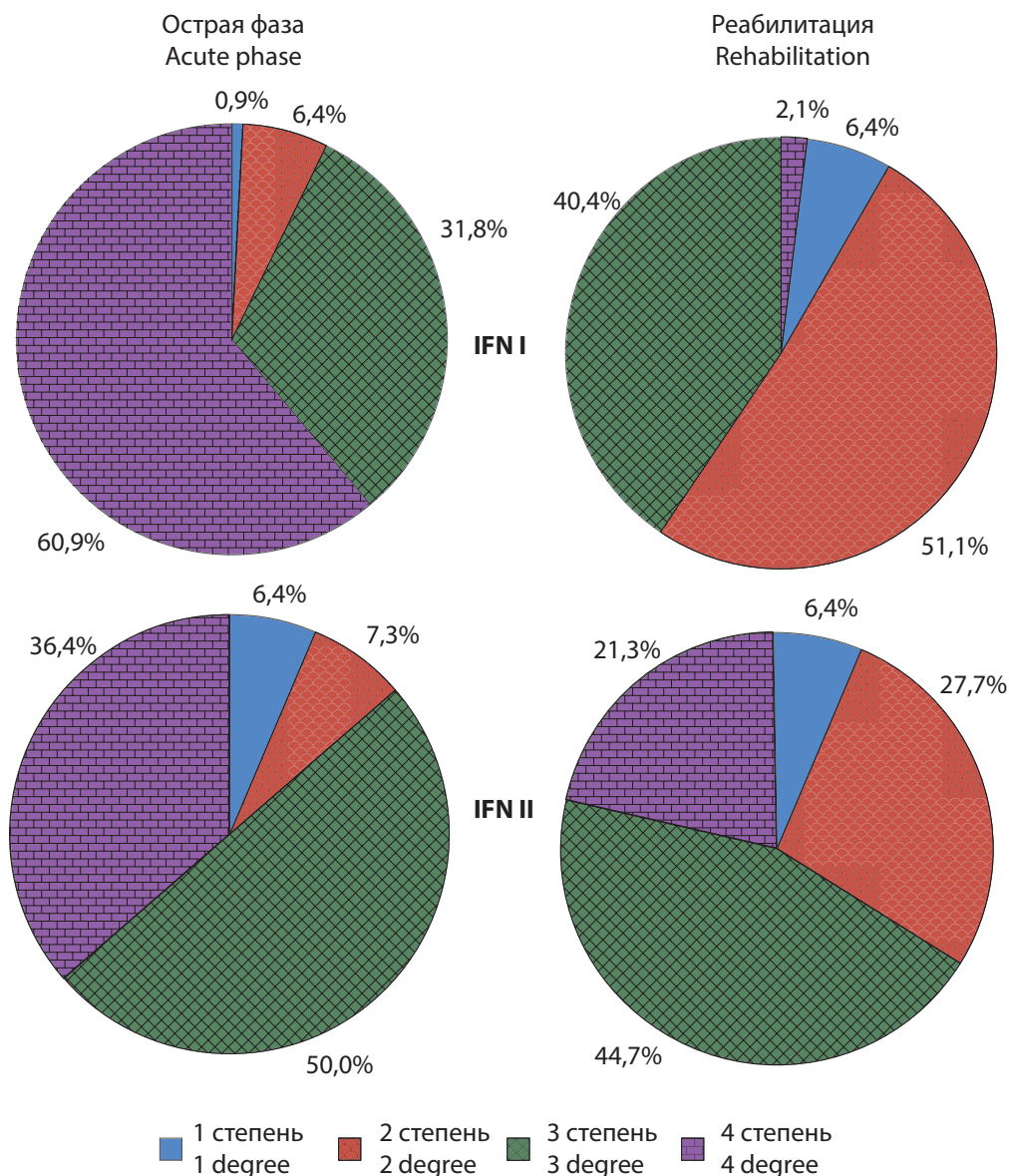
Параметры Parameters	Острая фаза Acute phase	Период реабилитации Rehabilitation period
Количество пациентов (абсолютное/%) Number of patients (absolute/percentage)	110 (100)	47 (100)
Количество мужчин/женщин (абсолютное/%) Number of male/female (absolute/percentage)	75 (68,2)/35 (31,8)	5 (10,6)/42 (89,4)
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 интерфероновидного 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 64 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 ( $\gamma$ ),

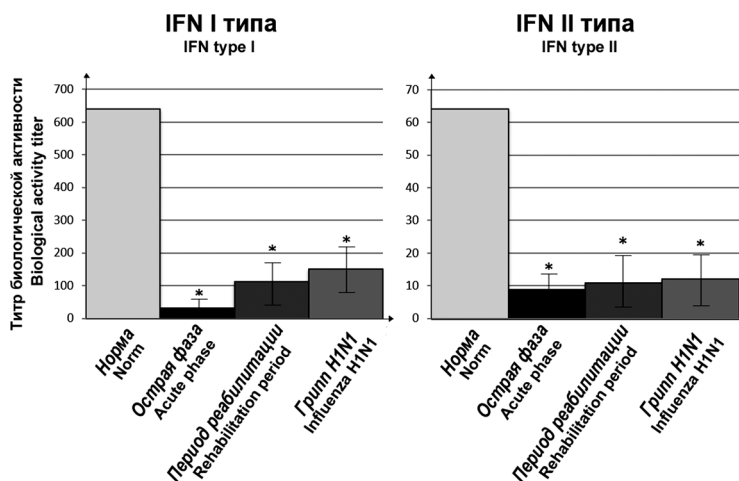


Рис. 2. Показатели биологической активности интерферонов I и II типов при новой коронавирусной инфекции в сравнении с гриппом.

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 коронавиральной 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 коронавиральной 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., Koepe 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., Agnihotram 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. 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. 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. Simbirtsev 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>

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-104>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



## Анализ полногеномной последовательности изолята вируса африканской чумы свиней (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*), выделенного от дикого кабана (*Sus scrofa*) на границе Российской Федерации и Монголии

Мазлум А., Иголкин А.С., Шотин А.Р., Зиняков Н.Г., Власова Н.Н., Аронова Е.В., Пузанкова О.С., Гаврилова В.Л., Шевченко И.В.

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ВНИИЗЖ), 600901, Владимирская обл., Владимир, мкр. Юрьевец, Россия

**Введение.** Возбудитель африканской чумы свиней (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*) (АЧС) – двухцепочечный ДНК-вирус размерами 175–215 нм. На сегодняшний день известно 24 его генотипа. Кластеризация вирусов АЧС II генотипа проводится путём изучения ограниченного числа выбранных областей генома. Несмотря на относительно высокую скорость накопления замен в геноме этого инфекционного агента по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами, число известных геномных молекулярных маркёров для изолятов II генотипа до настоящего времени недостаточно для детальной субкластеризации.

**Целями** данной работы являлись сравнительный анализ изолята вируса АЧС ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 и определение дополнительных молекулярных маркёров, использование которых возможно при кластеризации вируса II генотипа.

**Материал и методы.** В работе использован изолят вируса АЧС ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020. Библиотеку последовательностей конструировали с использованием набора Nextera XT DNA library preparation kit (Illumina, США) с помощью методики секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

**Результаты.** Длина генома исследуемого изолята составила 189 380 п.н., число открытых рамок считывания (ОРС) – 189. При сравнении с референтным геномом Georgia 2007/1 у варианта обнаружены 33 однонуклеотидных полиморфизма (ОНП). Из них 13 локализируются в межгенных областях 10 приводят к изменению аминокислотных последовательностей кодируемых белков и 10 – оказывают влияние на ОРС генов вируса АЧС.

**Обсуждение.** По данным анализа межгенных областей ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 группируется отдельно от нескольких изолятов из Польши и 3 – из Китайской Народной Республики (КНР), поскольку не содержит тандемных повторов (tandem repeat sequences, TRS). В то же время при построении филогенетического дерева на основании секвенирования гена *DP60R* данный изолят оказался объединённым с таковыми из КНР и Польши. При этом филогенетический анализ полногеномных последовательностей подтвердил результаты предшествующих исследований по кластеризации вирусов АЧС II генотипа, а вариант ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 оказался распределённым в группу с изолятами из Китая.

**Заключение.** Идентифицирована новая варибельная область генома вируса АЧС – ген *DP60R*, кластеризация по которому дала результат, аналогичный таковому при анализе полноразмерных геномов. Можно предполагать, что дальнейшие работы по групповому распределению изолятов вируса АЧС, базирующиеся на изучении последовательности этого гена, позволят выявить значимость данной генной структуры для научных изысканий в отношении эволюции инфекционного агента и путей его распространения.

**Ключевые слова:** африканская чума свиней (АЧС), полногеномное секвенирование, генетический анализ, филогенетический анализ

**Для цитирования:** Мазлум А., Иголкин А.С., Шотин А.Р., Зиняков Н.Г., Власова Н.Н., Аронова Е.В., Пузанкова О.С., Гаврилова В.Л., Шевченко И.В. Анализ полногеномной последовательности изолята вируса африканской чумы свиней (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*), выделенного от дикого кабана (*Sus scrofa*) на границе Российской Федерации и Монголии. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 153-164. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-104>

**Для корреспонденции:** Мазлум А., канд. биол. наук, научный сотрудник референтной лаборатории по АЧС, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ВНИИЗЖ), 600901, Владимирская обл., Владимир, мкр. Юрьевец, Россия. E-mail: [ali.mazloun6@gmail.com](mailto:ali.mazloun6@gmail.com)



**Участие авторов:** Мазлум А. – концепция и дизайн исследования, проведение лабораторных исследований, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Иголкин А.С. – написание текста и редактирование статьи; Шотин А.Р. – проведение лабораторных исследований, сбор и обработка материала; Зиняков Н.Г. – проведение лабораторных исследований; Власова Н.Н. – проведение лабораторных исследований; сбор и обработка материала, написание текста и редактирование статьи; Аронова Е.В. – проведение лабораторных исследований; Пузанкова О.С. – проведение лабораторных исследований; сбор и обработка материала; Гаврилова В.Л. – проведение лабораторных исследований; сбор и обработка материала; Шевченко И.В. – проведение лабораторных исследований, написание текста статьи.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт средств гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на реализацию отдельных мероприятий Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы (Соглашение № 075-15-2021-1054).

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

Поступила 11.02.2022  
Принята в печать 23.03.2022  
Опубликована 30.04.2022

ORIGINAL ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-104>

## Analysis of the whole-genome sequence of an ASF virus (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*) isolated from a wild boar (*Sus scrofa*) at the border between Russian Federation and Mongolia

Ali Mazloun, Alexey S. Igolkin, Andrey R. Shotin, Nikolay G. Zinyakov, Natalia N. Vlasova, Elena V. Aronova, Olga S. Puzankova, Vera L. GavriloVA, Ivan V. Shevchenko

FGBI «Federal Centre for Animal Health» («ARRIAH»), 600901, Vladimir region, Vladimir, Yuryevets microdistrict, Russia

**Introduction.** The causative agent of African swine fever (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*) (ASF) is a double-stranded DNA virus of 175–215 nm. To date, 24 of its genotypes are known. Clustering of ASF genotype II isolates is carried out by examining a limited number of selected genome markers. Despite the relatively high rate of mutations in the genome of this infectious agent compared to other DNA viruses, the number of known genome molecular markers for genotype II isolates is still insufficient for detailed subclustering.

The **aims** of this work were the comparative analysis of ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 virus isolate and determination of additional molecular markers which can be used for clustering of viral genotype II sequences.

**Material and methods.** ASF virus isolate ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 was used to extract genomic DNA (gDNA). Sequencing libraries were constructed using the Nextera XT DNA library prepare kit (Illumina, USA) using the methodology of the next generation sequencing (NGS).

**Results.** The genome length was 189,380 bp, and the number of open reading frames (ORFs) was 189. In comparison with the genome of reference isolate Georgia 2007/1, 33 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified, of which 13 were localized in the intergenic region, 10 resulted to the changes in the amino acid sequences of the encoded proteins, and 10 affected the ORF of ASF virus genes.

**Discussion.** When analyzing intergenic regions, the ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 isolate is grouped separately from a number of isolates from Poland and three isolates from People's Republic of China (PRC), since it does not harbor additional tandem repeat sequence (TRS). At the same time, the construction of a phylogenetic tree based on *DP60R* gene sequencing relates ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 to isolates from PRC and Poland. Moreover, phylogenetic analysis of full-genome sequences confirmed previous studies on the grouping of viruses of genotype II, and as for the studied isolate, it was grouped with the variants from China.

**Conclusion.** A new variable region was identified, the *DP60R* gene, clustering for which gave a result similar to the analysis of full-length genomes. Probably, further study of the distribution of ASF virus isolates by groups based on the analysis of this gene sequences will reveal its significance for studying the evolution of the virus and its spread.

**Key words:** African swine fever virus, full genome sequencing, genetic analysis, phylogenetic analysis

**For citation:** Mazloun Ali, Igolkin A.S., Shotin A.R., Zinyakov N.G., Vlasova N.N., Aronova E.V., Puzankova O.S., GavriloVA V.L., Shevchenko I.V. Analysis of the whole-genome sequence of an ASF virus (*Asfarviridae: Asfivirus: African swine fever virus*) isolated from a wild boar (*Sus scrofa*) at the border between the Russian Federation and Mongolia. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(2): 153-164. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-104>

**For correspondence:** Mazloun Ali, Ph.D. (Biol.), Researcher, ASF Reference Laboratory, FGBI «Federal Center for Animal Health» («ARRIAH»), 600901, Vladimir region, Vladimir, Yuryevets microdistrict, Russia. E-mail: [ali.mazloun6@gmail.com](mailto:ali.mazloun6@gmail.com)

**Information about the authors:**Mazloum A., <https://orcid.org/0000-0002-5982-8393>Igolkin A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5438-8026>Shotin A.R., <https://orcid.org/0000-0001-9884-1841>Zinyakov N.G., <https://orcid.org/0000-0002-3015-5594>Vlasova N.N., <https://orcid.org/0000-0001-8707-7710>Aronova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2072-6701>Puzankova O.S., <https://orcid.org/0000-0003-1584-3169>Gavrilova V.L., <https://orcid.org/0000-0001-5843-2779>Shevchenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6482-7814>

**Contribution:** Mazloum A. – research study concept and design, laboratory research conducting, material collection and processing, statistical processing, writing of the article text; Igolkin A.S. – writing of the article text and article editing; Shotin A.R. – laboratory research conducting, material collection and processing; Zinyakov N.G. – laboratory research conducting; Vlasova N.N. – laboratory research conducting, material collection and processing, writing of the article text and article editing; Aronova E.V. – laboratory research conducting; Puzankova O.S. – laboratory research conducting, material collection and processing; Gavrilova V.L. – laboratory research conducting, material collection and processing; Shevchenko I.V. – laboratory research conducting, writing of the article text.

**Funding.** The research was carried out at the expense of a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the implementation of certain measures of the Federal Scientific and Technical Program for the Development of Genetic Technologies for 2019–2027 (Arrangement No. 075-15-2021-1054).

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

Received 11 February 2022

Accepted 23 March 2022

Published 30 April 2022

## Введение

Африканская чума свиней (АЧС) – это высоколетальная геморрагическая болезнь домашних и диких свиней (*Suidae*). В 2020 г. на территории Российской Федерации официально нотифицирован 271 очаг этой инфекции, в т.ч. 161 среди домашних свиней (*Sus scrofa domestica*) и 110 – в популяции диких кабанов (*Sus scrofa*) [17].

Возбудитель заболевания представляет собой ДНК-содержащий арбовирус, имеющий икосаэдрический капсид и суперкапсидную оболочку. Геном его представлен двухцепочечной линейной ДНК с ковалентно замкнутыми концами и инвертированными концевыми повторами (ИКП; inverted terminal repeats, ITR) [14]. Размер центральной консервативной области генома составляет ~125 т.п.н. и варьирует в пределах 1,5% (в зависимости от изолята) в отличие от 2 граничащих с ней высоковариабельных областей на концах молекулы ДНК [5, 6]. Анализ последовательности С-концевой области высококонсервативного гена *B646L*, кодирующего капсидный белок р72, позволяет разделить все известные изоляты и штаммы вируса АЧС на 24 генотипа [1, 3].

В то же время в центральной консервативной области имеются чётко локализованные зоны высокой вариабельности, например CVR-область гена *B602L*, изменчивость которой обусловлена изменением числа tandemных повторов (повторяющихся последовательностей) (tandem repeat sequences, TRS). В ряде случаев их количество может использоваться для определения родства и дифференциации близкородственных вариантов [9].

Геномный анализ выделенных в неблагополучных по АЧС странах с 2007 по 2020 гг. изолятов, основанный на анализе одного гена *B646L*, не позволяет установить пути заноса и распространения вируса на

различных территориях, поскольку группирует все варианты II генотипа. Для дифференциации таких изолятов необходимо проведение анализа дополнительных маркерных областей генома возбудителя АЧС, в частности определение межгенных областей (intergenic region, IGR) и количества tandemных повторов в них.

На основании выявления вставки 1 или 2 TRS из 10 пар оснований в межгенную область между *I73R* и *I329L* удалось разделить изоляты II генотипа на 4 группы [9]. В референтной лаборатории по АЧС ФГБУ «ВНИИЗЖ» идентифицирована дополнительная 17-нуклеотидная TRS-вставка в межгенной области *MGF505-9R/MGF505-10R* (MGF-2). Анализ этой области, в свою очередь, позволил выделить среди изолятов II генотипа 3 дополнительных кластера [8].

Изучение стандартно выбираемых фрагментов генома (таких как *B602L*, *B646L* или *E183L*) у вариантов, принадлежащих ко II генотипу вируса АЧС, не даёт достаточно информации для филогенетической кластеризации близкородственных изолятов. В то же время полногеномное секвенирование предоставляет возможность как идентификации известных, так и выявления новых геномных маркёров. Значительный массив данных по идентифицированным вариабельным областям вирусного генома делает полногеномное секвенирование изолятов, детектированных на территории РФ и других стран, единственным методом, дающим дополнительную информацию об эпизоотологии болезни. В совокупности эти сведения позволяют отследить пути распространения инфекционного агента.

Целями данной работы являлись сравнительный анализ изолята ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 и определение дополнительных молекулярных маркёров, использование которых возможно при кластеризации вируса АЧС II генотипа.

Нами приведены результаты полногеномного секвенирования и сравнительного изучения генома вирусного изолята, выделенного от дикого кабана и идентифицированного как этиологический агент первого очага инфекции на юго-востоке России (Забайкальский Край) в непосредственной близости от границы с Монголией.

### Материал и методы

**Вирусные изоляты.** В экспериментах использован образец патологического материала от дикого кабана, павшего на территории Мензинского сельского поселения, Красночикойского района Забайкальского края РФ (географические координаты 49.364383, 108.549859), на расстоянии ~2,5 км от границы с Китайской Народной Республикой (КНР). Полученный образец исследован методами полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и вирусовыделения, что позволило установить наличие в пробе возбудителя АЧС и его генома [2]. Данный изолят получил название ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020.

**Культивирование, титрование и очистка вируса.** С целью накопления вируса использовали культуру клеток селезёнки свиньи (СС) [11, 13]. Накопленный вирусосодержащий материал объединяли и использовали для выделения геномной ДНК (гДНК).

**Выделение генома.** гДНК экстрагировали фенол-хлороформным методом; образовавшийся осадок затем элюировали в воде, не содержащей нуклеаз [7].

**Полногеномное секвенирование, сборка и выравнивание последовательности.** Библиотеку последовательностей конструировали с использованием набора Nextera XT DNA library preparation kit (Illumina, США). Процедуру секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) выполняли с применением комплекта реагентов MiSeq reagent kit version 2 (Illumina) с 250 циклами парно-концевого прочтения на высокопроизводительном секвенаторе Illumina MiSeq System (Illumina). Собранную геномную последовательность выравнивали в соответствии с референтным геномом варианта FR682468.1\_ASFV/Georgia 2007/1. Средняя глубина покрытия составила  $\times 45$ , длина фрагментов – 250 п.н.

Открытые рамки считывания (ОРС) определяли посредством программы GATU. Полная последовательность генома депонирована в базе GenBank с номером доступа MZ325862.

**Филогенетический анализ.** С целью проведения сравнительного генетического анализа были получены сведения о ранее секвенированных изолятах вируса АЧС из РФ и соседних с ней стран из GenBank (табл. 1). Указанные последовательности использовали для обнаружения однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), выравнивания и определения филогенетического родства изолятов. Построение, выравнивание и идентификацию ОНП осуществляли в программном обеспечении CLC Genomics Workbench v.9 (QIAGEN, Aarhus, Дания; www.clcbio.com).

Филогенетический анализ последовательностей выполняли методом максимального правдоподобия

(maximum likelihood, ML) путём сравнения с 1000 итерациями начальной загрузки по модели общего обратимого времени (General Time-Reversible, GTR) GTR + G + I (общее обратимое время + гамма-распределение + независимые частоты) = 4 в программной среде Mega X [12, 14].

**Статистическую обработку** проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 для определения среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения (standard deviation,  $SD$ ). Различия считали статистически достоверными при величине  $p \leq 0,001$ .

### Результаты

**Вирусовыделение и культивирование.** Эффект гемадсорбции в клеточной культуре СС, инокулированной вирусосодержащим материалом из суспензии органов дикого кабана, наблюдали на 3 сут инкубации при 37 °С. В дальнейшем полученную вирусосодержащую суспензию использовали для проведения последовательного пассирования возбудителя на указанной культуре.

За титр вируса принимали его максимальное разведение, вызывающее гемадсорбцию в 50% инфицированных культур клеток, на 0,1 мл и выражали в виде десятичного логарифма (lg) гемадсорбирующей единицы (ГАЕ). Значения титра рассчитывали согласно методическим рекомендациям А. Мазлума и соавт. [13].

Динамика изменения показателей вирусного титра показала увеличение накопления возбудителя с каждым последующим пассажем (табл. 2), что свидетельствовало об эффективной репликации вируса в культуре клеток без изменения его гемадсорбирующей активности. Эти показатели имели большое значение для процедуры дальнейшего накопления и очистки вируса из большого объёма вирусосодержащей суспензии.

Посредством секвенирования на платформе Illumina определена полная нуклеотидная последовательность генома ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020, размер которой составил 189 380 п.н. С использованием программы GATU в данном геноме установлено наличие 189 ОРС. Изучение полногеномной последовательности показало, что указанный изолят принадлежит ко II генотипу [1].

На рис. 1 приведено филогенетическое дерево, построенное на основании результатов анализа С-концевого фрагмента гена *B646L* вирусного изолята ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020.

Как видно из рис. 1, все изоляты вируса АЧС, выделенные на территории Европы и Азии в течение 2007–2020 гг., включая ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020, относятся ко II генотипу. На основе анализа межгенных областей (*I73R/I329L*) и *MGF505 (9R-10R)* указанный вариант отнесён к кластеру IGR-1 (рис. 2) и подгруппе MGF-1 [8].

Можно видеть, что ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 относится к группе IGR-1 наряду с вариантами Georgia 2007/1 (Грузия), China ASFV-wbBS01 (КНР), изолятами из России (ASFV/Amur 19/WB-6905 и ASFV/Kabardino-Balkaria 19/WB-964) и Польши



Таблица 1. Сведения об использованных изолятах вируса африканской чумы свиней из базы GenBank

Table 1. Information about African swine fever virus isolates retrieved from GenBank database

Номер изолята Isolate number	Название изолята Isolate name	Страна Country	Номер доступа в GenBank GenBank accession number
1	Georgia 2007/1	Грузия Georgia	FR682468.2
2	ASFV/Primorsky 19/WB-6723	Россия Russia	MW306190
3	ASFV/Amur 19/WB-6905	Россия Russia	MW306191
4	ASFV/Ulyanovsk 19/WB-5699	Россия Russia	MW306192
5	ASFV/Kabardino-Balkaria 19/WB-964	Россия Russia	MT459800
6	Odintsovo 02/14	Россия Russia	KP843857.1
7	ASFV/LT14/1490	Латвия Latvia	MK628478.1
8	China Pig/HLJ/2018	Китай China	MK333180.1
9	China/2018/AnhuiXCGQ	Китай China	MK128995.1
10	China ASFV-wbBS01	Китай China	MK645909.1
11	China DB/LN/2018	Китай China	MK333181.1
12	Pol17_04461_C210	Польша Poland	MG939588.1
13	Pol17_03029_C201	Польша Poland	MG939587.1
14	Pol16_29413_o23	Польша Poland	MG939586.1
15	Pol16_20540_o10	Польша Poland	MG939585.1
16	CzechRepublic 2017/1	Чехия Czech Republic	LR722600.1
17	Moldova 2017/1	Молдова Moldova	LR722599.1
18	Belgium 2018/1	Бельгия Belgium	LR536725.1

Таблица 2. Показатели титра накопления изолята вируса африканской чумы свиней ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 ( $n = 3$ ) в культуре клетокTable 2. Indicators of accumulation titer of African swine fever virus isolate ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 ( $n = 3$ ) in the cell culture

Изолят вируса Virus isolate	Номер пассажа Passage number	Титр вируса в пассаже, lg ГАД <sub>50</sub> ( $M \pm SD$ ) Virus titer in the passage, lg HAU <sub>50</sub> ( $M \pm SD$ )		
		1	2	3
ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020		4,21 ± 0,26	5,66 ± 0,14	6,02 ± 0,12

**Примечание.** ГАД<sub>50</sub> – гемадсорбирующая единица.

**Note.** HADU, hemadsorption unit.

(Pol17 03029 C201 и Pol16 29413 o23). Однако другие изоляты из этих же стран, а также из Чехии, Молдовы и Бельгии, имели вставку в указанной межгенной области и, следовательно, относились к кластеру IGR-2.

Группирование вариантов вируса исключительно на основании сравнения охарактеризованных 2 участков генома не совпало с результатом филогенетического анализа полногеномных последовательностей. Так, сравнение геномных последовательностей варианта ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 и 18 образцов

из других стран, объединило исследуемый изолят, а также варианты из Китая, Бельгии, Молдовы и Чехии в отдельный кластер Восток. Соответствующее филогенетическое дерево показано на **рис. 3**.

ОИП идентифицированы в соответствии с данными, полученными при выравнивании с референтным изолятом Georgia 2007/1. В результате анализа обнаружены 33 ОИП, из которых 13 локализируются в межгенных областях, 10 приводят к изменению аминокислотной последовательности кодируемых ими бел-

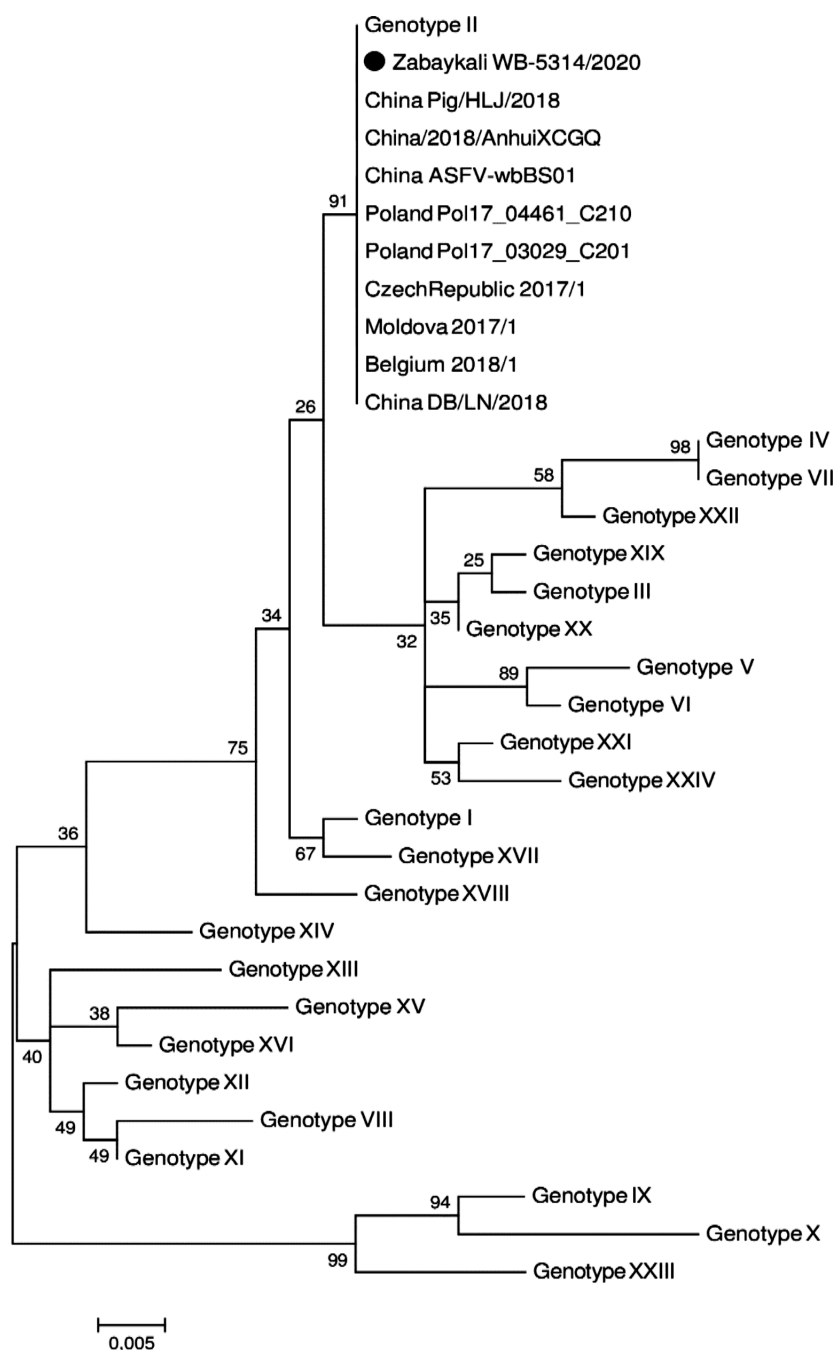


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основании данных анализа С-концевого фрагмента гена *B646L* изолята ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 вируса африканской чумы свиней.

Примечание. Изолят ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 обозначен кружком черного цвета.

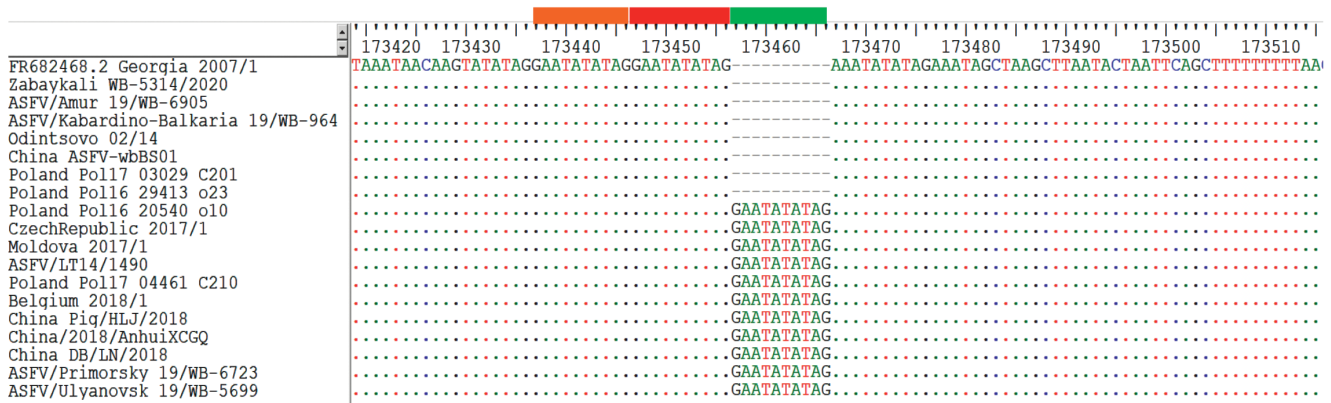
Fig. 1. Phylogenetic tree based on the analysis of the C-terminal fragment of the *B646L* gene of ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 isolate of the African swine fever virus.

Note. Isolate ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 is indicated with black circle.

ков и 10 – оказывают влияние на ОРС генов вируса АЧС. Более подробная информация о расположении ОНП представлена в табл. 3.

Использование гена *DP60R* в качестве маркера при группировании изолятов вируса АЧС в соответствии с рекомендациями X. Wen и соавт. [18] позволило

разделить анализируемые изоляты на 3 группы [18] (рис. 4). Как видно из рис. 4, группирование изолятов вируса АЧС осуществлялось по следующему принципу: в группу I вошли изоляты, имеющие такой же аминокислотный состав, как и референтный Georgia 2007/1; в группу II – изоляты, имеющие замену

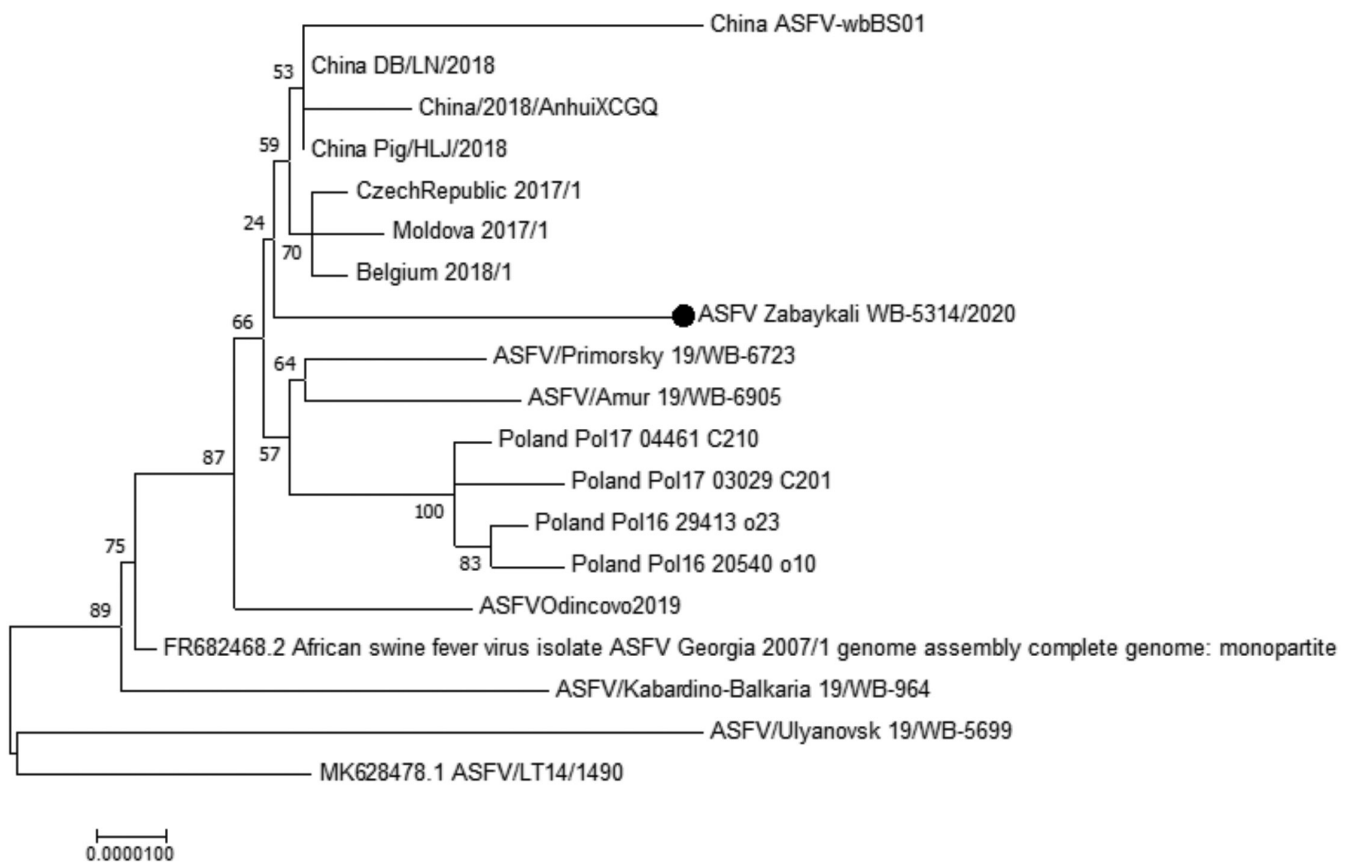


**Рис. 2. Нуклеотидные последовательности межгенной области *I73R/I329L* изолятов вируса африканской чумы свиней, использованных в исследовании.**

**Примечание.** Каждая буква представляет один нуклеотид в соответствии с международной номенклатурой. Присутствующие в геноме тандемные повторы обозначены оранжевым и красным цветами, дополнительный тандемный повтор выделен зелёным цветом.

**Fig. 2. Nucleotide sequences of the *I73R/I329L* intergenic region of the African swine fever virus isolates used in the study.**

**Note.** Each letter represents one nucleotide according to international nomenclature. Tandem repeats present in the genome are marked in orange and red; an additional tandem repeat is highlighted in green.



**Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основании данных анализа 15 полных геномных последовательностей вируса африканской чумы свиней II генотипа.**

**Примечание.** Изолят, выделенный на территории Российской Федерации, обозначен кружком черного цвета.

**Fig. 3. Phylogenetic tree based on the analysis of 15 complete genome sequences of the African swine fever virus belonging to genotype II.**

**Note.** Isolate obtained from the Russian Federation is indicated with black circle.



Таблица 3. Предсказуемые однонуклеотидные полиморфизмы в гене ASFV/Zabaikali/WB-5314/2020 по сравнению с вариантом Georgia/2007-1 и другими изолятами из Российской Федерации, их значение или влияние на аминокислотные последовательности белков

Table 3. Predicted single-nucleotide polymorphisms in the ASFV/Zabaikali/WB-5314/2020 genome compared with the Georgia/2007-1 variant and other isolates from the Russian Federation, their significance or effect on the proteins' amino acid sequences

Ген Gene	Позиция (аминокислота, замена) Position (amino acid, substitution)	ASFV/Primorsky 19/WB-6723	ASFV/Ulyanovsk 19/WB-5699	ASFV/Amur 19/WB-6905	ASFV/Kabardino- Balkaria 19/WB-964	Georgia/2007-1 (FR682468.2)	ASFV/ Zabaikaly
<b>Несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы</b> Non-synonymous single-nucleotide polymorphisms							
<i>KP177R</i>	77: V→Y	V	V	V	V	V	Y
<i>MGF360-10L</i>	329: N→S	S	N	S	N	N	S
<i>MGF505-4R</i>	253: H→Y	H	H	H	H	H	Y
<i>MGF505-9R</i>	323: E→K	E	K	E	K	K	E
<i>A137R</i>	92: P→S	S	S	S	S	S	P
<i>C84L*</i>	28: R→K	R	R	R	R	R	K
<i>NP419L</i>	414: S→N	S	N	S	N	N	S
<i>E199L</i>	85: A→P	A	A	A	A	A	P
<i>I267L*</i>	235: Q→K	Q	Q	Q	Q	Q	K
<i>I267L</i>	195: F→I	F	I	F	I	I	F
<b>Межгенная область</b> Intergenic region							
Повторяющаяся область <i>KP93L</i> Repeat region <i>KP93L</i>	Точечная мутация (замена или делеция) Point mutation (substitution or deletion)	T	T	T	T	T	A
<i>MGF360-3L / MGF110-L</i>	Гомополимер Homopolymer	7G	7G	7G	7G	8G	7G
<i>ASFV-G-ACD_00320*</i> / <i>ASFV-G-ACD_00330*</i>		13G	12G	12G	11G	9G	11G
<i>MGF300-1L*</i> / <i>MGF300-2R*</i>		10T	10T	10T	10T	10T	10T
<i>MGF360-10L*</i> / <i>MGF360-11L*</i>		5A	5A	5A	5A	5A	4A
<i>MGF360-10L*</i> / <i>MGF360-11L*</i>		7G	6G	7G	6G	6G	7G
<i>B602L*</i> / <i>B385R*</i>	Точечная мутация (замена или делеция) Point mutation (substitution or deletion)	A	A	A	A	A	-
<i>CP123L / CP2475L</i>							

Продолжение табл. 3 см. на стр. 161.

Продолжение табл. 3 со стр. 160.

Ген Gene	Позиция (аминокислота, замена) Position (amino acid, substitution)	ASFV/Primorsky 19/WB-6723	ASFV/Ulyanovsk 19/WB-5699	ASFV/Amur 19/WB-6905	ASFV/Kabardino- Balkaria 19/WB-964	Georgia/2007-1 (FR682468.2)	ASFV/ Zabaikey
Тандемная повторяющаяся последовательность Tandem repeat sequence		IGR-2	IGR-2	IGR-1	IGR-1	IGR-1	IGR-1
ASFV-G-ACD_01990 / DP60R	Точечная мутация (замена или делеция) Point mutation (substitution or deletion)	A	A	A	A	A	T
<i>MGF110-1L</i>	196 vs 214 aa/a.o.	T – 196	C – 214	C – 214	T – 196	C – 214	T – 196
ASFV-G-ACD_00190	(40 → 47) A → –	47 (–)	47 (–)	47 (–)	47 (–)	40 (A)	47 (–)
<i>MGF110-1LL</i>	Гомополимер C* Homopolymer C*	9C	11C	13C	13C	13C	11C
<i>MGF110-13Lb</i>	A → C (G = G)	A	A	A	A	A	C-конец с 6 аминокислоты C-terminate in 6 aa
<i>MGF110-13Lb</i>	Гомополимер C* Homopolymer C*	11C	13C	9C	10C	17C	15C
ASFV-G-ACD_00290	Гомополимер C* Homopolymer G*	8G	12G	8G	12G	10G	8G
<i>MGF300-2R</i>	76: N (160 aa/a.o.) → E + C-terminate (C-конец) (76 aa/a.o.)*	N (160)	N (160)	N (160)	N (160)	N (160)	E (76)
<i>C84L</i>	23: Q → K (G → –)	K	K	K	K	K	Q
<i>C717R</i>	592: E → R (G → –)	E	E	E	E	E	R
<i>DP60R</i>	38: N → I (A → –)	N	I	N	I	I	N

**Альтернативные открытые рамки считывания**  
Alternative open reading frames

**Примечание.** Знак \* после названия ОРС указывает на то, что ОНП является частью гомополимера. Для гомополимеров указано количество повторяющихся нуклеотидов (например, 7G означает, что в ряду присутствует 7 остатков гуанина). Если ОНП вызывает раннюю терминацию белка (например, *MGF300-2R*), то прогнозируется, что один белок состоит из 76 аминокислот, а остальные – из 160 аминокислот).

**Note.** The \* after the ORF name indicates that the SNP is part of a homopolymer. For homopolymers, the number of repeated nucleotides is indicated (e.g., 7G means that there are 7 guanine residues in the series). If the SNP causes early termination of a protein (e.g., *MGF300-2R*), then one protein is predicted to consist of 76 amino acids and the others are predicted to consist of 160 amino acids).

в позиции 38 (изолейцин (Ile, I) на аспарагин (Asp, N)). Наконец, группу III составил единственный изолят ASFV/LT14/1490, который имеет замену в позиции 9 – лизин (Lys, K) на изолейцин (Ile, I). В соответствии с данными исследования этого участка вариант ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 имеет родство с 3 изолятами из КНР, 2 из РФ и 4 – из Польши (рис. 4).

Далее нами проведён филогенетический анализ объединённых аминокислотных последовательностей генов *MGF505-9R*, *C84L*, *I267L* и *DP60R* [16, 18] (рис. 5). В соответствии с ним изоляты из КНР и Европы были сгруппированы вместе с изолятами ASFV/Primorsky 19/WB-6723 и ASFV/Amur 19/WB-6905 из РФ. В то же время они отличались от выделенных на территории РФ в 2019 г. изолятов ASFV/Ulyanovsk 19/WB-5699 и ASFV/Kabardino-Balkaria 19/WB-964. ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 не входил в ту же группу, что и перечисленные варианты.

### Обсуждение

На протяжении 11 лет вспышки АЧС на территории Российской Федерации регистрировались исключительно в её западных регионах. Однако в 2017 г. notified несколько вспышек среди домашних свиней в Иркутской и Омской областях, расположенных в Юго-Восточной Сибири.

К концу 2018 г. и в начале 2019 г. ряд вспышек АЧС зарегистрирован в КНР. За ними в том же году последовали аналогичные эпизоды в регионах Дальнего Востока РФ, граничащих с этим государством. Согласно X. Wen и соавт., [18], генетический анализ по-

зволил установить, что изоляты вируса АЧС из КНР наиболее близки к вариантам, выделенным в 2015–2018 гг. в Польше, Бельгии, Молдове и Чехии [18].

Кластеризация вирусов АЧС II генотипа осуществляется путём исследования ограниченного числа выбранных областей генома (межгенные области между *I73R* и *I329L*): *C84L*, *MGF360-1L*, *I267L*, *DP60R* и *MGF360-16R* [9, 10, 18]. Несмотря на относительно высокую скорость накопления замен в геноме этого инфекционного агента по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами (от  $10^{-4}$  до  $10^{-5}$  замен/сайт/год), число известных геномных молекулярных маркёров для изолятов II генотипа до настоящего времени недостаточно для проведения детальной субкластеризации [3].

На сегодняшний день методика полногеномного секвенирования остаётся наиболее точной в случаях установления филогенетического родства и оценки распределения вирусов АЧС в различных географических регионах. Это обусловлено тем, что повышенный уровень мутаций в геноме вируса АЧС по сравнению с другими ДНК-вирусами не позволяет определять степень родства изолятов по единственному (изолированно выбранному) генетическому маркёру, а использование в целях филогенетического анализа различных комбинаций маркёров может группировать одни и те же изоляты в разные кластеры. Так, с учётом исследования межгенных областей (рис. 2) вариант ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 группируется отдельно от нескольких изолятов из Польши и 3 – из КНР, поскольку не содержит TRS. В то же время построение филогенетического дерева на основа-

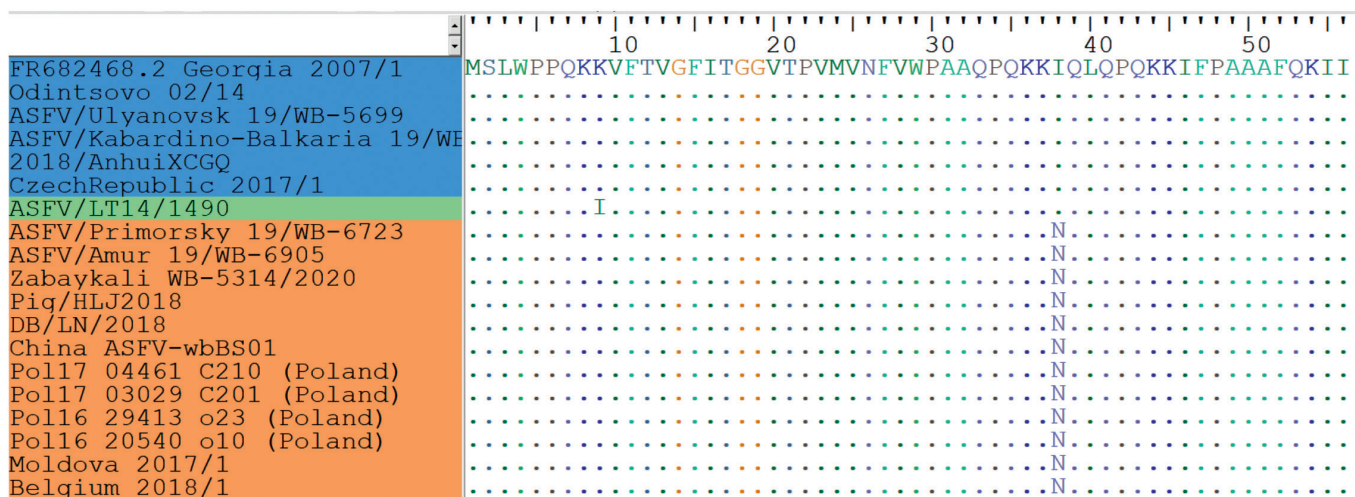


Рис. 4. Предсказанные аминокислотные последовательности продукта гена *DP60R* изолятов вируса африканской чумы свиней.

Примечание. Каждая буква представляет одну аминокислоту в соответствии с международной номенклатурой. Изоляты, выделенные разными цветами, относятся к разным группам в соответствии с мутациями в их последовательностях.

Fig. 4. Predicted amino acid sequences of the *DP60R* gene of African swine fever virus isolates.

Note. Each letter represents one amino acid according to international nomenclature. Isolates highlighted by different colors belong to different groups based on mutations in their sequences.

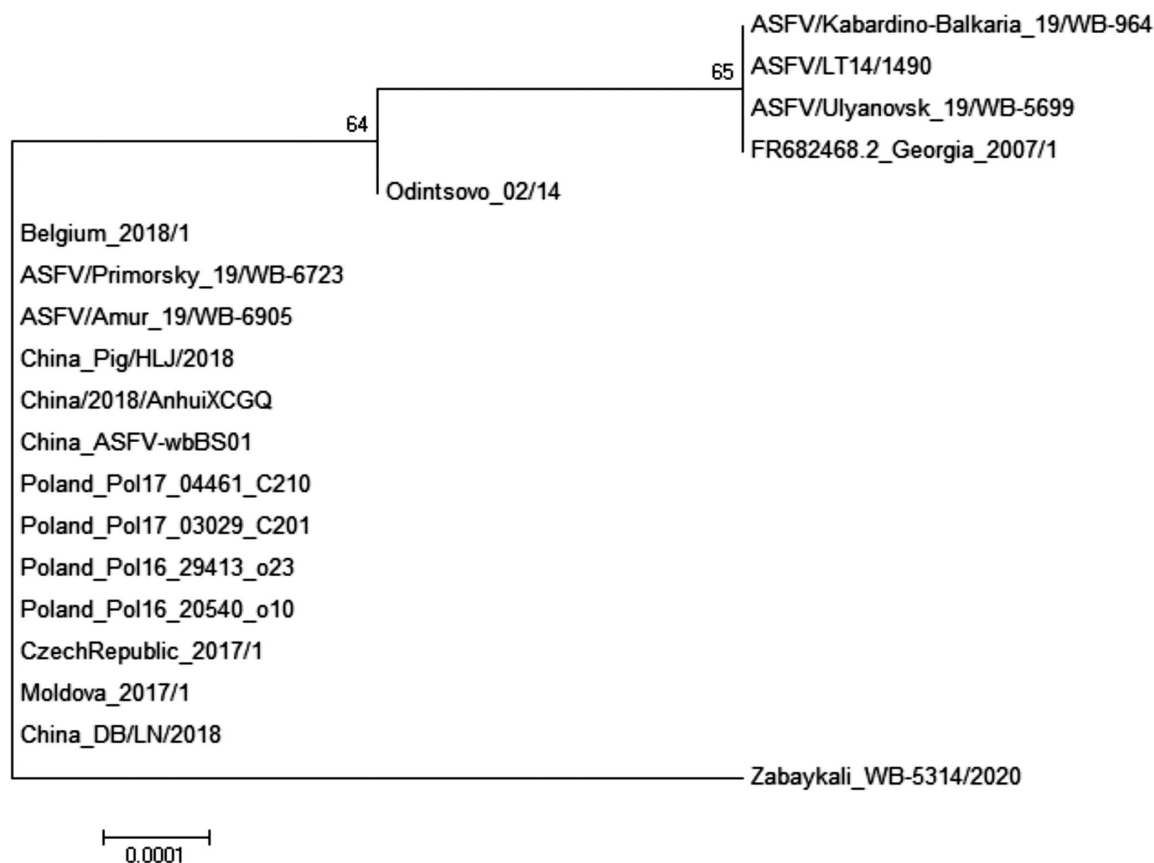


Рис. 5. Филогенетическое древо, указывающее на связь объединённых аминокислотных последовательностей генов *MGF505-9R*, *C84L*, *I267L* и *DP60R* изолятов вируса африканской чумы свиней ( $n = 15$ ).

Fig. 5. Phylogenetic tree indicating the relationships between the combined amino acid sequences of the *MGF505-9R*, *C84L*, *I267L*, and *DP60R* genes of the isolates of African swine fever virus ( $n = 15$ ).

нии секвенирования гена *DP60R* (рис. 4) объединяет ASFV/Zabaykali/WB-5314/2020 с изолятами из КНР и Польши.

Следует отметить, что метод кластеризации изолятов вируса АЧС с использованием ограниченного числа маркерных участков генома, будучи наименее затратным по времени, даёт различающиеся в плане группировки результаты при использовании различных комбинаций маркёров. Кроме того, любая мутация, не попадающая в границы выбранных для исследования участков, вне зависимости от изменённых ей биологических свойств вируса не будет учтена. При этом филогенетический анализ полногеномных последовательностей подтверждает данные предыдущих работ по группированию вирусов II генотипа, в то время как выделенный на территории РФ образец в результате кластеризации оказывается распределённым в группу вместе с изолятами из КНР [18] (рис. 3).

### Заключение

Таким образом, на основании определения полных нуклеотидных последовательностей геномов вируса АЧС идентифицирована новая варибельная область

в виде гена *DP60R*, кластеризация по которому дала результат, аналогичный таковому при изучении полноразмерных геномов. Можно предположить, что дальнейшие работы по групповому распределению изолятов вируса АЧС, базирующиеся на анализе последовательности этого гена, смогут выявить значимость данной генной структуры для соответствующих научных изысканий в отношении эволюции патогена и путей его распространения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Achenbach J.E., Gallardo C., Nieto-Pelegrin E., Rivera-Arroyo B., Degefa-Negi T., Arias M., et al. Identification of a new genotype of African swine fever virus in domestic pigs from Ethiopia. *Transbound. Emerg. Dis.* 2017; 64(5): 1393–404. <https://doi.org/10.1111/tbed.12511>
2. OIE Terrestrial Manual. African swine fever virus (Infection with African swine fever virus); 2019. Available at: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.08.01\\_ASF.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.01_ASF.pdf) (accessed January 14, 2021).
3. Alkhamis M.A., Gallardo C., Jurado C., Soler A., Arias M., Sánchez-Vizcaíno J.M. Phylodynamics and evolutionary epidemiology of African swine fever p72-CVR genes in Eurasia and Africa. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0192565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192565>
4. Bastos A.D.S., Penrith M.L., Crucière C., Edrich J.L., Hutchings G., Roger F., et al. Genotyping field strains of African swine fever virus by partial p72 gene characterization. *Arch. Virol.* 2003; 148(4): 693–706. <https://doi.org/10.1007/s00705-002-0946-8>



- Blasco R., Agüero M., Almendral J.M., Viñuela E. Variable and constant regions in African swine fever virus DNA. *Virology*. 1989; 168(2): 330–8. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90273-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90273-0)
- Blasco R., de la Vega I., Almazan F., Agüero M., Viñuela E. Genetic variation of African swine fever virus: Variable regions near the ends of the viral DNA. *Virology*. 1989; 173(1): 251–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90241-9](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90241-9)
- Mazloum A., van Schalkwyk A., Shotin A., Igolkin A., Shevchenko I., Gruzdev K.N., et al. Comparative analysis of full genome sequences of African swine fever virus isolates taken from wild boars in Russia in 2019. *Pathogens*. 2021; 10(5): 521. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050521>
- Elsukova A., Shevchenko I.V., Varentsova A.A. Tandem repeat sequence in the intergenic region MGF 505 9R/10R is a new marker of the genetic variability among ASF Genotype II viruses. In: *Proceedings of 10<sup>th</sup> Annual Meeting EPIZONE*. Madrid; 2016: 78. Available at: [https://www.epizone-eu.net/upload\\_mm/8/4/2/b267aa36-5e28-4fed-aa9c-992209f9d3f7\\_Epizone10thAM\\_AbstractBookMeeting2016Madrid.pdf](https://www.epizone-eu.net/upload_mm/8/4/2/b267aa36-5e28-4fed-aa9c-992209f9d3f7_Epizone10thAM_AbstractBookMeeting2016Madrid.pdf) (accessed January 14, 2021).
- Gallardo C., Fernández-Pinero J., Pelayo V., Gazaev I., Markowska-Daniel I., Pridotkas G., et al. Genetic variation among African swine fever genotype II viruses, Eastern and Central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(9): 1544–7. <https://doi.org/10.3201/eid2009.140554>
- Ge S., Li J., Fan X., Liu F., Li L., Wang Q., et al. Molecular characterization of African swine fever virus, China, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(11): 2131–3. <https://doi.org/10.3201/eid2411.181274>
- Greig A.S., Boulanger P., Bannister G.L. African swine fever. V. Cultivation of the virus in primary pig kidney cells. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 1967; 31(1): 24–31.
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6): 1547–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
- Мазлум А., Шарипова Д.В., Гаврилова В.Л. *Методические рекомендации по выделению и титрованию вируса африканской чумы свиней в культуре клеток селезёнки свиней*. Владимир; 2019.
- Nei M., Kumar S. *Molecular Evolution and Phylogenetics*. New York: Oxford University Press; 2000.
- Ortín J., Enjuanes L., Viñuela E. Cross-links in African swine fever virus DNA. *J. Virol.* 1979; 31(3): 579–83. <https://doi.org/10.1128/jvi.31.3.579-583.1979>
- Portugal R., Coelho J., Höper D., Little N.S., Smithson C., Upton C., et al. Related strains of African swine fever virus with different virulence: genome comparison and analysis. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt. 2): 408–19. <https://doi.org/10.1099/vir.0.070508-0>
- Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор). Эпизоотическая ситуация по АЧС в Российской Федерации в 2020 г. Available at: <https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/asf/2020/12-31/01.pdf> (accessed January 14, 2021).
- Wen X., He X., Zhang X., Zhang X., Liu L., Guan Y., et al. Genome sequences derived from pig and dried blood pig feed samples provide important insights into the transmission of African swine fever virus in China in 2018. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 303–6. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1565915>
- Alkhamis M.A., Gallardo C., Jurado C., Soler A., Arias M., Sánchez-Vizcaino J.M. Phylodynamics and evolutionary epidemiology of African swine fever p72-CVR genes in Eurasia and Africa. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192565>
- Bastos A.D.S., Penrith M.L., Crucière C., Edrich J.L., Hutchings G., Roger F., et al. Genotyping field strains of African swine fever virus by partial p72 gene characterization. *Arch. Virol.* 2003; 148(4): 693–706. <https://doi.org/10.1007/s00705-002-0946-8>
- Blasco R., Agüero M., Almendral J.M., Viñuela E. Variable and constant regions in African swine fever virus DNA. *Virology*. 1989; 168(2): 330–8. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90273-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90273-0)
- Blasco R., de la Vega I., Almazan F., Agüero M., Viñuela E. Genetic variation of African swine fever virus: Variable regions near the ends of the viral DNA. *Virology*. 1989; 173(1): 251–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90241-9](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90241-9)
- Mazloum A., van Schalkwyk A., Shotin A., Igolkin A., Shevchenko I., Gruzdev K.N., et al. Comparative analysis of full genome sequences of African swine fever virus isolates taken from wild boars in Russia in 2019. *Pathogens*. 2021; 10(5): 521. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050521>
- Elsukova A., Shevchenko I.V., Varentsova A.A. Tandem repeat sequence in the intergenic region MGF 505 9R/10R is a new marker of the genetic variability among ASF Genotype II viruses. In: *Proceedings of 10<sup>th</sup> Annual Meeting EPIZONE*. Madrid; 2016: 78. Available at: [https://www.epizone-eu.net/upload\\_mm/8/4/2/b267aa36-5e28-4fed-aa9c-992209f9d3f7\\_Epizone10thAM\\_AbstractBookMeeting2016Madrid.pdf](https://www.epizone-eu.net/upload_mm/8/4/2/b267aa36-5e28-4fed-aa9c-992209f9d3f7_Epizone10thAM_AbstractBookMeeting2016Madrid.pdf) (accessed January 14, 2021).
- Gallardo C., Fernández-Pinero J., Pelayo V., Gazaev I., Markowska-Daniel I., Pridotkas G., et al. Genetic variation among African swine fever genotype II viruses, Eastern and Central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(9): 1544–7. <https://doi.org/10.3201/eid2009.140554>
- Ge S., Li J., Fan X., Liu F., Li L., Wang Q., et al. Molecular characterization of African swine fever virus, China, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(11): 2131–3. <https://doi.org/10.3201/eid2411.181274>
- Greig A.S., Boulanger P., Bannister G.L. African swine fever. V. Cultivation of the virus in primary pig kidney cells. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 1967; 31(1): 24–31.
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6): 1547–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
- Mazloum A., Sharypova D.V., Gavrilova V.L. *Guidelines for the Isolation and Titration of African Swine Fever Virus in a Culture of Pig Spleen Cells [Metodicheskie rekomendatsii po vydeleniyu i titrovaniyu virusa afrikanskoj chумы svinej v kul'ture kletok selezenki svinej]*. Vladimir; 2019. (in Russian)
- Nei M., Kumar S. *Molecular Evolution and Phylogenetics*. New York: Oxford University Press; 2000.
- Ortín J., Enjuanes L., Viñuela E. Cross-links in African swine fever virus DNA. *J. Virol.* 1979; 31(3): 579–83. <https://doi.org/10.1128/jvi.31.3.579-583.1979>
- Portugal R., Coelho J., Höper D., Little N.S., Smithson C., Upton C., et al. Related strains of African swine fever virus with different virulence: genome comparison and analysis. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt. 2): 408–19. <https://doi.org/10.1099/vir.0.070508-0>
- The Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Supervision. Epizootic situation of ASF in the Russian Federation in 2020 [*Federal'naya sluzhba po veterinarnomu i fitosanitarnomu nadzoru (Rossel'khoz nadzor). Epizooticheskaya situatsiya po AChS v Rossijskoy Federatsii v 2020 g.*]. Available at: <https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/iac/asf/2020/12-31/01.pdf> (in Russian) (accessed January 14, 2021).
- Wen X., He X., Zhang X., Zhang X., Liu L., Guan Y., et al. Genome sequences derived from pig and dried blood pig feed samples provide important insights into the transmission of African swine fever virus in China in 2018. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 303–6. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1565915>

## REFERENCES

- Achenbach J.E., Gallardo C., Nieto-Pelegrin E., Rivera-Arroyo B., Degefa-Negi T., Arias M., et al. Identification of a new genotype of African swine fever virus in domestic pigs from Ethiopia. *Transbound. Emerg. Dis.* 2017; 64(5): 1393–404. <https://doi.org/10.1111/tbed.12511>
- OIE Terrestrial Manual. African swine fever virus (Infection with African swine fever virus); 2019. Available at: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.08.01\\_ASF.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.01_ASF.pdf) (accessed January 14, 2021).

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ



### 3 июня 2022 года исполняется 70 лет со дня рождения и 47 лет научной деятельности академика РАН, доктора биологических наук, профессора Виталия Васильевича ЗВЕРЕВА



Виталий Васильевич Зверев – уроженец г. Кадиевка Ворошиловградской области УССР (ныне Стаханов). После окончания в 1975 г. лечебного факультета Волгоградского государственного медицинского института он работал младшим научным сотрудником в НИИ прикладной микробиологии Главного управления микробиологической промышленности при Совете Министров СССР (Главмикробиопрома) в г. Оболенске Московской области (1975–1979 гг.), а в 1979–1985 г. – в НИИ молекулярной генетики Академии наук СССР. Для молодого специалиста большое значение имело тесное и продуктивное профессиональное общение со старшими коллегами. Итогом этого этапа стала кандидатская диссертация на тему «Особенности репликации и структуры ДНК малых колициногенных плазмид» (1985 г.)

Дальнейшие годы деятельности В.В. Зверева были связаны с НИИ вирусных препаратов имени О.Г. Анджапаридзе РАМН. Здесь он прошёл путь от старшего научного сотрудника до директора, а с 1988 по 2006 гг. руководил лабораторией экспериментальной иммунологии. Основные направления исследований учёного в этот период представляли собой установление механизмов взаимодействия вирусов с клеткой, изучение молекулярно-биологической структуры и регуляции экспрессии генов вирусных рецепторов, строения и функций вирусных белков. Им впервые выделен и описан ген CD4 Т-лимфоцитов человека. Эти результаты получили обобщение в диссертации на соискание степени доктора биологических наук «Структура гена CD4-рецептора и изучение антивирусного действия рекомбинантных форм CD4», защищённой Виталием Васильевичем в 1995 г.

После реорганизации в 2005 г. НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (НИИВС) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с при-

соединением к нему НИИ вирусных препаратов В.В. Зверев до 2018 г. возглавлял объединённое учреждение, одновременно являясь заведующим лабораторией молекулярной биотехнологии. С 2018 г. до настоящего времени учёный занимает должность научного руководителя ФГБНУ НИИВС.

В 1999 г. он был избран членом-корреспондентом, а спустя 3 года – академиком РАМН. С 2013 г. Виталий Васильевич Зверев – академик РАН по Отделению медицинских наук.

В настоящее время фундаментальные и прикладные исследования, осуществляемые под руководством академика Зверева, посвящены важнейшим приоритетным направлениям микробиологии и клинической иммунологии. Это изучение механизмов врождённого и адаптивного иммунитета при бактериальных и вирусных инфекциях, совершенствование российского национального календаря прививок и создание отечественных вакцинных препаратов, полный цикл производства которых подлежит реализации на территории РФ в соответствии с принятым планом мероприятий («дорожной картой»). Помимо этого, осуществляются разработка и совершенствование методов диагностики (включая экспресс-диагностику) и мониторинга различных инфекционных заболеваний; против наиболее распространённых из них создаются иммунобиологические препараты, в том числе противовирусные средства на основе феномена РНК-интерференции. Разрабатываются соответствующие экспериментальные модели с целью изучения профилактической и терапевтической эффективности этих средств. Под руководством и при непосредственном участии В.В. Зверева создано и внедрено в практику отечественного здравоохранения 26 наименований диагностических и противовирусных препаратов.

Весьма плодотворным стало участие Виталия Васильевича Зверева в работе по улучшению лабораторной диагностики вирусных гепатитов, герпесвирусной, цитомегаловирусной и респираторных инфекций, в реализации приоритетного исследования циркулирующих на территории Российской Федерации генетических вариантов вируса краснухи. Значителен вклад учёного в разработку вакцины против заболеваний, вызываемых некоторыми герпесвирусами, а также ассоциированного вакцинного препарата против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы.

Академик Зверев стал одним из авторов первой национальной программы борьбы с ВИЧ-инфекцией. Коллектив возглавляемого им НИИ вирусных препаратов с 1985 г. первым приступил к созданию СПИД-диагностикума. Уже к середине следующего года были под-



готовлены к использованию в клинико-лабораторной практике первые отечественные тест-системы для скрининга и подтверждения этой инфекции.

В.В. Зверев известен как инициатор и активный сторонник иммунотерапевтического подхода в онкологии, основанного на использовании вакцинных штаммов вирусов в качестве онколитических агентов для элиминации злокачественных опухолевых клеток.

На протяжении многих лет Виталий Васильевич Зверев заведует кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьёва Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Кафедра, имеющая статус головной, координирует преподавание указанных дисциплин на всех факультетах высших медицинских учебных заведений РФ. Особое место отводится курсам клинической и экологической иммунологии, а также клинической и экологической микробиологии.

Приоритет научной деятельности возглавляемого В.В. Зверевым подразделения вуза – изучение роли условно-патогенных микроорганизмов в патологии человека. Сотрудники коллектива разрабатывают проблемы биотехнологии, молекулярной биологии, генетики вирусов, биологической безопасности, производства иммуноферментных систем для диагностики актуальных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, герпетическая инфекция и др.). Ведутся исследования по созданию пневмококковой вакцины, различных вариантов инактивированных вакцин против вируса гриппа птиц; разрабатываются новые адъюванты для инновационных вакцинных препаратов – активаторов врождённого иммунитета, предназначенных для экстренной профилактики ряда инфекционных заболеваний. Кроме того, большое внимание уделяется изучению таксономии и экологии рекомбинантных штаммов бактерий, продуцентов биоактивных веществ, испытанию генно-инженерных препаратов. На кафедре разработаны и используются экспресс-методы индикации бактерий с помощью лазерной флюоресценции.

Большое значение В.В. Зверев придаёт организации научно-методической, консультативной и практической помощи учреждениям здравоохранения и населению. Успешно функционирует консультативно-поликлиническое отделение ФГБНУ НИИВС, специалисты которого

оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь жителям Московского региона. Отделение служит базой для научной работы и внедрения инновационных технологий.

Академик Зверев ведёт большую научно-организационную работу. Он участвует в работе Президиума РАН (в 2006–2018 гг. – академик-секретарь Отделения профилактической медицины), является заместителем председателя Всероссийского научно-практического общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов; исполняет обязанности председателя научного совета по комплексной проблеме медицины «Вакцинология» и председателя проблемной комиссии «Корь, паротит, краснуха». Виталий Васильевич – многолетний главный редактор журнала «Микробиология, эпидемиология и иммунобиология»; член редакционной коллегии журнала «Вопросы вирусологии», информационного бюллетеня «Вакцинация» (1999–2012 гг.); председатель диссертационного совета ФГБНУ НИИВС, член Правительственной комиссии по биологической и химической безопасности. В.В. Зверев входит в состав экспертного совета GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации).

Виталий Васильевич активно участвует в общественной жизни; проводит беседы, даёт интервью, выступает с освещением различных тем, касающихся практических и социальных аспектов микробиологической науки и медицинской практики. Особое внимание он уделяет вопросам, связанным с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Виталий Васильевич Зверев – один из ведущих отечественных учёных в области вирусологии, вакцинологии, молекулярной биологии, генетики вирусов, биологической безопасности. В широких медицинских и общественных кругах он получил заслуженную известность как талантливый организатор науки, опытный педагог и воспитатель научных кадров. Число опубликованных им научных трудов превышает 400, среди них 17 книг и монографий, 12 руководств – учебников по различным специальностям (изданных на русском, английском и других языках), практикумов и методических рекомендаций. В.В. Зверев – обладатель 18 авторских свидетельств и патентов (включая 1 международный). Под руководством и при научном консультировании академика Зверева подготовлены 10 кандидатов и 4 доктора наук.

Учёный дважды становился лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники: в 1998 г. – за цикл исследований «Разработка и организация производства новых высокоэффективных средств диагностики ВИЧ-инфекции и гепатитов А, В, С» и в 2006 г. – за цикл работ «Разработка, научное обоснование и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз».

*Сотрудники Отделения медицинских наук РАН, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, редакционные коллективы журналов «Вопросы вирусологии», «Микробиология, эпидемиология и иммунобиология» от души поздравляют юбиляра и желают отменного здоровья, душевной стойкости, оптимизма, многих лет жизни для успешной реализации всех творческих замыслов и новых свершений на благо науки!*





Problems  
of Virology

Voprosy  
Virusologii