

С.П. Кривопустов, д-р мед. наук, професор
кафедра педіатрії №2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця



Д-р мед. наук, професор
С.П. Кривопустов

Інтерферони: сьогоденні тренди дискусії

Багато часу пройшло відтоді, коли Alick Isaacs і Jean Lindenmann (Велика Британія, 1957) відкрили інтерферон (IFN), опублікували працю «Virus interference. I. The interferon», а дискусія щодо їхньої ролі в клінічній медицині щодо респіраторної патології триває і дотепер.

Наприклад, відомий досвід профілактичного та терапевтичного застосування рекомбінантного IFN- α 2b, зокрема препарату Назоферон, для інтраназального застосування в дітей з респіраторними інфекціями (Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., 2008; Марушко Ю.В. та співавт., 2016; та ін.) Застосовуються й інші лікарські засоби, що містять рекомбінантний IFN- α 2b.

IFN- α 2b реалізує свою противірусну дію шляхом формування резистентності неінфікованих клітин до дії вірусів, пригнічення розмноження вірусів за рахунок, зокрема, пригнічення синтезу вірусної м-РНК, індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази, руйнування вірусної м-РНК, активації протеїнкінази (РНК-залежної) з пригніченням синтезу білків вірусної оболонки. Логічним є інтраназальне застосування препаратів IFN, що забезпечують максимальний ефект у місці розвитку інфекційного процесу на найбільш ранніх стадіях (Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., 2019).

У літературі накопичені дані щодо застосування інтраназального IFN при респіраторних інфекціях. Відома публікація Jefferson T.O., Tugrell D. (Cochrane Database Syst Rev., 2001), що інтраназальні IFN мають високу профілактичну ефективність проти експериментальних простудних захворювань.

De-xian Yu. et al. (Китай, 2005) показали, що рекомбінантний людський IFN- α 2b у вигляді назального спрею може знизити частоту інфікування звичайними респіраторними вірусами. Також у Китаї для оцінки ефективності та безпечності назального спрею низьких доз рекомбінантного людського IFN- α 2b для профілактики

гострих вірусних респіраторних інфекцій було проведено рандомізоване контрольоване дослідження серед військовослужбовців. Результати показали, що його застосування має переваги для профілактики інфекцій, спричинених вірусом грипу А, В, парагрипу 1–3, аденовірусу В, однак профілактика респіраторно-синцитіального вірусу не відмічена. Загалом, назальний спрей IFN- α 2b був ефективним для запобігання поширеним вірусним респіраторним інфекціям і добре переносився (Gao L.L. et al., 2010).

Відомо, що після вірусної стимуляції IFN індукуються шляхом розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMPs) рецепторами розпізнавання патернів (PRRs), ендосомними (TLR3, TLR7) та цитозольними (RIG-I) рецепторами, що спричинюють активацію та фосфорилування шляху JAK/STAT і утворення гетеротримерного комплексу STAT1-STAT2-IRF9 (ISGF3), котрий бере участь в індукції генів, відповідальних за відповіді на IFN у промоторній ділянці генів, стимульованих IFN (ISG – interferon-stimulated gene; Wells A.I., Coyne C.B., 2018). IFN-I є цитокінами з потужною системною і запальною противірусною активністю та діють через свої рецептори (IFNAR). IFN-I можуть розглядатися як один з основних ініціаторів секреції прозапальних цитокінів і хемокінів (Galani I.E. et al., 2017; Portela Sousa C., Brites C., 2020).

Останнім часом цікавість до IFN зростає через виклики коронавірусної пандемії – коронавірусу SARS-CoV-2 (спочатку він мав назву 2019-nCoV), що спричинює COVID-19. **Метою** даної оглядової роботи є аналіз літератури щодо вивчення ефективності та безпеки IFN при цьому захворюванні, наявного на сьогодні світового досвіду.

Як відомо, IFN, що секретуються зараженими клітинами, діють на сусідні неінфіковані клітини, індукуючи активацію потужної програми противірусного

захисту, що складається з сотень генів, стимульованих IFN. Незважаючи на цю потужну противірусну стратегію, деякі віруси, в тому числі три найбільш патогенні коронавіруси SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2, здатні спричинити важкі інфекції, принаймні частково завдяки здатності вірусів уникати відповіді, опосередкованої IFN, і пригнічувати її (García-Sastre A., 2017; Lee H. et al., 2019; Bonjardim C.A. et al., 2009; Claudio G. Gallo et al., 2020).

Як зазначає професор Shane Crotty (La Jolla Institute for Immunology, 2020), SARS-CoV-2 намагається уникнути початкової вродженої імунної відповіді протягом значного періоду часу, уникнути ранньої відповіді на IFN I типу. На відміну від нього, ендемічний коронавірус HCoV-229E зумовлює більш стійку відповідь IFN-I і не спричиняє таких серйозних інфекцій, як SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV (Lim Y.X. et al., 2016). Lee JS, Shin EC (2020) також підкреслюють, що SARS-CoV-2 має механізми уникнення противірусної функції IFN I типу. Важливо, що реакція на IFN-I сильно порушена в пацієнтів з важким або критичним COVID-19, на що вказує низький рівень IFN-I при збільшенні продукції, зокрема, фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну-6 (IL-6) (Hadjadj J. et al., 2020).

Взагалі, віруси виробляють білки, здатні сприяти ухиленню від імунітету за допомогою різних механізмів: вони запобігають запуску генів IFN, проникненню факторів транскрипції в ядро, блокуючи активацію противірусних генів, стимульованих IFN, блокують дію противірусних генів (Levy D.E., García-Sastre A., 2001; Claudio G. Gallo et al., 2020).

Обговорюючи можливі терапевтичні стратегії при коронавірусній інфекції, що базуються на використанні IFN, Alexander Hoischen (Radboud University Medical Center, 2020) підкреслює важливість часового проміжку: лише на дуже ранній стадії можна по-справжньому боротися з вірусом і захищатися від інфекції (www.bloombergquint.com). Природне продукування або своєчасне екзогенне введення IFN-I може запобігти надмірній продукції запальних цитокінів і має захисну функцію. Результати введення IFN-I залежать від фази, в якій його застосовують: на дуже ранній стадії він виявляє найбільш позитивний вплив, на пізнішому етапі його вплив є шкідливим (Claudio G. Gallo et al., 2020).

Отже, вірусне навантаження діє як сигнал активації в імунній системі, що спричинює опосередковані IFN противірусні реакції різної сили з метою контролю вірусу. Однак не виключено, що вірусний SARS з високою захворюваністю та смертністю зумовлений зв'язком між високим рівнем вірусного навантаження та надмірною гострою запальною реакцією, модульованою внутрішніми факторами інфікованих пацієнтів (Ng M.H. et al., 2004; To K.K.W. et al., 2010; Klinkhammer J. et al., 2018; Portela Sousa C., Brites C., 2020).

Як відомо, розвиток надмірної гострої запальної реакції породжує дисбаланс вродженої імунної системи з масивним продукуванням прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α та хемокінів CCL2/MPC-1, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10 на системному патологічному рівні, що може обтяжувати захворювання, збільшуючи захворюваність і смертність (Zhang Y. et al., 2004; Jiang Y. et al., 2005; Chien J.Y. et al., 2006; Cheung C.Y. et al., 2005; Portela Sousa C., Brites C., 2020).

Історично відомо, що вивчалася використання IFN-I *in vitro* та *in vivo* для лікування SARS і MERS. При цьому слід зазначити, що позитивні результати, отримані *in vitro* або на лабораторних тваринах, як правило, не відтворювалися *in vivo* (Stockman L.J. et al. 2006; Chan J.F. et al., 2013; Morgenstern B. et al., 2005). Дослідження Chu H. et al. (2020) демонструє, що SARS-CoV-2 незначно індукував утворення IFN типів I, II або III у заражених тканинах легень людини *ex-vivo* порівняно з SARS-CoV 2003 р. Однак існує думка, що SARS-CoV-2 є чутливішим до IFN-I, ніж SARS-CoV (Lokugamage K.G. et al., 2020; Mantlo E. et al., 2020).

Frieman M. et al. (2007), Koresky-Bromberg S.A. et al. (2007) описують, що геном коронавірусу кодує 4 основні білки: S білок (шип), N білок (нуклеокапсид), мембранний білок (M) і білок оболонки (E). Білок S відповідає за проникнення, зв'язування з мембранним рецептором ACE2 (ангіотензин-перетворювального ферменту АПФ2) і дає змогу вірусу потрапляти в клітини-мішені. Також виробляються різні допоміжні білки, і деякі з них (ORF3b та ORF6) блокують відповідь на IFN. Допоміжний білок ORF6b секвеструє фактор транскрипції STAT1, не даючи йому досягти ядра. Додатковий білок ORF3b гальмує IFN-відповідь, блокуючи фосфорилування IRF3. У вірусу SARS-CoV-2 ці білки усикаються і втрачають свою анти-IFN-функцію. Це може пояснити вищу чутливість вірусу SARS-CoV-2 до IFN-I, ніж вірусу SARS-CoV (Lokugamage K.G. et al., 2020).

Zhang Q. et al. (2020) у журналі Science опублікували, що принаймні в 3,5% пацієнтів з небезпечною для життя пневмонією, обумовленою коронавірусною хворобою, мають місце відомі або нові генетичні дефекти у 8 з 13 кандидатних локусів, що беруть участь у TLR3-та IRF7-залежній індукції та ампліфікації IFN I типу.

Bastard P. et al. (2020) виявили високі титри нейтралізуючих аутоантитіл проти IFN I типу IFN- α 2 та IFN- ω приблизно у 10% пацієнтів з важкою пневмонією при COVID-19, причому вони не були виявлені ні в інфікованих людей з безсимптомним або легшим перебігом, ні у здорових.

Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon et al. (Китай, Канада, Австралія) в роботі «Interferon- α 2b Treatment for COVID-19» (2020) говорять про те, що IFN- α 2b може мати клінічну користь для окремих пацієнтів. Це неконтрольоване дослідження вказувало на зниження вірусного навантаження у верхніх дихальних шляхах, зменшення тривалості підвищених рівнів IL-6 і C-реактивного білка в крові. Однак робиться висновок, що для підтвердження даних потрібні додаткові дослідження.

Wang N. et al. (2020) в роботі «Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients» зазначають, що регресійні моделі підрахували: раннє введення (≤ 5 днів після надходження до стаціонару) IFN- α 2b було пов'язане зі зниженням госпітальної смертності порівняно з відсутністю його прийому, тоді як пізнє введення IFN- α 2b – зі збільшенням смертності. Крім того, пізнє введення IFN- α 2b було пов'язано із затримкою одужання. Отже, введення IFN- α 2b може зумовлювати сприятливі клінічні реакції на ранній стадії COVID-19.

Протокол МОЗ України «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (в редакції наказу МОЗ України від 20 листопада 2020 р. № 2693) не містить рекомендацій щодо використання інтерферону. Протокол медичної школи Східної Вірджинії «EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol» (Paul Marik, 28.09.2020) додатково/експериментально включає в питання профілактики COVID-19 назальний спрей з IFN- α для медичних працівників, посиляючись на роботу Meng Z., Wang T., Chen L., Chen X., Li L. (2020). Цей самий протокол зазначає, що пацієнтам із симптомами COVID-19, які лікуються вдома, на час гострої симптоматики можна обрати додатково, але не обов'язково («optional»), IFN- α/β підшкірно, назальний спрей або інгаляції (Meng Z. et al., 2020; Idelsis Esquivel-Moynelo I. et al., 2020; Davoudi-Monfarad E. et al., 2020; Wang N. et al., 2020). Пацієнтам з легкими симптомами в лікарняній палаті можна обрати додатково, але не обов'язково («optional»), IFN- α/β підшкірно, назальний спрей або інгаляції (Meng Z. et al., 2020; Idelsis Esquivel-Moynelo I. et al., 2020; Davoudi-Monfarad E. et al., 2020; Wang N. et al., 2020). Підкреслюється, що більш пізнє введення IFN навряд чи буде ефективним (Ranieri V.M. et al., 2020).

Імовірно, відтерміноване продукування IFN-I на тлі швидкої реплікації SARS-CoV2 сприяє ускладненню захворювання. Нездатність створити адекватну і ранню противірусну відповідь, опосередковану IFN, з одного боку, і надмірна запальна реакція, з іншого, підвищують ризик важких форм COVID-19. IFN у персоналізованих схемах терапії можуть бути корисними на ранніх стадіях, до піку вірусу, для профілактичних або терапевтичних цілей. Роль IFN обмежена ранніми стадіями сприяння елімінації вірусу; на гіперзапальних стадіях його застосування не рекомендоване, за появи перших лабораторних або клінічних ознак прогресуючого запалення їх застосування недоцільне. Крім того, на більш пізньому етапі їх вплив є шкідливим (Claudio G. Gallo et al., 2020). Таким чином, вкрай важливі часові аспекти щодо можливого використання IFN.

Таким чином, обговорення ефективності та безпечності профілактичного та терапевтичного використання IFN при COVID-19 є сучасним трендом дискусії їх застосування при респіраторній патології. Без сумніву, потрібні додаткові дослідження для висновків і розробки обґрунтованих стратегій на підставі доказових даних щодо ефективності та безпеки.

Список літератури

- Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., Dorgham K., Philippot Q., Rosain J., Béziat V., Manry J., Shaw E., Hajjasmagi L., Peterson P., Lorenzo L., Bizien L., Trouillet-Assant S., Dobbbs K., de Jesus A.A., Casanova J.L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (New York, N.Y.), 370(6515).
- Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN- α in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (New York, N.Y.), 370(6515).
- Bonjardim CA, Ferreira PC, Kroon EG. Interferons: signaling, antiviral and viral evasion. *Immunol Lett*. 2009;122(1):1-11.
- Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res*. 1997 Aug;17(8):469-72.
- Chan JF, Chan KH, Kao RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013;67(6):606-616.
- Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*. 2005;79:18-26.
- Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11:715-22.

- Chu H, Chan JF-W, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
- Davoudi-Monfarad E, Rahmani H, Khalili H, Hajjabdolbaghi M, Salehi M. Efficacy and safety of interferon B-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
- De-xian Yu, Qing Chen, Li-lan Zhang, Yi-Liu, Zhi-ai Yu, Zhi-feng Li, Li-ping Zhang, Gui-fang Hu, Zhao-jun Duan, Xin-wei Chu, Bin Zhang, Shou-yi Yu, Yun-de Hou. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2005 Sep;19(3):216-9.
- Frieman M., Yount B., Heise M., Kopecky-Bromberg S.A., Palese P., Baric R.S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/golgi membrane. *J. Virol*. 2007;81:9812-9824.
- Galani IE, Triantafyllia V, Eleminiadou EE, et al. Interferon-lambda Mediates Non-redundant Front-Line Antiviral Protection against Influenza Virus Infection without Compromising Host Fitness. *Immunity*. 2017;46:875-90.
- Gallo C.G., Fiorino S., Posabella G., Antonacci D., Tropeano A., Pausini E., Pausini C., Guarnerio T., Zancanaro M. COVID-19: Role of the Interferons. Preprints. 2020, 2020080018.
- Gao L.L., Yu S., Chen Q., Duan Z., Zhou J., Mao C., Yu D., Zhu W., Nie J., Hou Y. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons α -2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*. 2010;28:4445-4451.
- Garcia-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22(2):176-184.
- Hadjadj J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369:718-724.
- <https://www.bloombergquint.com/coronavirus-outbreak/covid-doctors-follow-dna-trail-to-potential-immune-treatment>
- Idelsis Esquivel-Moynelo I, Perez-Escribano J, Duncan-Roberts Y, Dania Vazquez-Blonquist D. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha 2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. *medRxiv* 2020.
- Isaacs A, Lindenmann J (September 1957). «Virus interference. I. The interferon». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 147(927): 258-67. Bibcode:1957RSPSB.147.258I.
- Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3): CD002743.
- Jiang Y, Xu J, Zhou C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:850-7.
- Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*. 2018;7: e33354.
- Kopecky-Bromberg S.A., Martinez-Sobrido L., Frieman M., Baric R.A., Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J. Virol*. 2007;81:548-557.
- Lee H., Chaturanga K. & Lee J. Intracellular sensing of viral genomes and viral evasion. *Exp Mol Med*. 2019;51:1-13.
- Lee J.S., Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:585-586.
- Levy DE, Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12(2-3):143-156.
- Lim Y.X., Ng Y.L., Tam J.P., and Liu D.X. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016;4:26.
- Lokugamage K.G., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., & Menachery V.D.. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv: the preprint server for biology*. 2020.03.07.982264.
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003;290(24):3222-3228.
- Mantlo E, Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., and Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020;179:104811.
- Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv* 2020.
- Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl J Jr. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;326(4):905-908.
- Ng MH, Lau KM, Li L, et al. Association of human-leukocyte antigen Class I (B*0703) and Class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;190:515-8.
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan 15;21(2):13]. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1090-1095.
- Patricio L, Acosta, Alana B, Byrne, Diego R, Hijano, Laura B, Talarico, «Human Type I Interferon Antiviral Effects in Respiratory and Reemerging Viral Infections», *Journal of Immunology Research*, vol. 2020, Article ID 1372494, 27 p., 2020.
- Portela Sousa C, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Braz J Infect Dis*. 2020 Sep-Oct;24(5):428-433. doi: 10.1016/j.bjid.2020.07.011. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32866437; PMCID: PMC7448817.
- Ranieri VM, Pettilli V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P. Effect of intravenous interferon B-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
- Sallard E., Lescure F.-X., Yazdanpanah Y., Mentre F., and Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Anti-viral Res*. 2020;178:104791.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9): e343.
- To KKW, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N12009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50:850-9.
- Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host & Microbe* 2020; ePub.
- Wells AL, Coyne CB. Type III Interferons in Antiviral Defenses at Barrier Surfaces. *Trends Immunol*. 2018 Oct;39(10):848-858.
- Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect. Immun*. 2004;72:4410-5.
- Zhang Q, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (New York, N.Y.). 2020;370(6515).
- Zhou Q, Chen Y, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, Wang Z-H, Tebbutt SJ, Kollmann TR and Fish EN. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol*. 2020;11:1061.
- Крамарев С.О., Євтушенко В.В. Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні і профілактиці гострих респіраторних інфекцій. *Актуальна інфектологія*. 2019. Т. 7, № 4.
- Крамарев С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Здоров'я України*. 2014. № 18. С. 49-50.
- Крамарев С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Здоров'я України*. 2008. № 18/1. С. 49-50.
- Марушко Ю.В., Сабдаш Е.Е., Зелена Н.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування та досвід застосування препарату інтерферону альфа 2b у дітей, хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Современная педиатрия*. 1(73)/2016. С. 87-92.

ИНТЕРФЕРОНЫ: СЕГОДНЯШНИЕ ТРЕНДЫ ДИСКУССИИ

С.П. Кривоустов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме

Обсуждение роли интерферонов при респираторной патологии продолжается. Известен опыт профилактического и терапевтического применения рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$, в частности, препарата Назоферон для интраназального применения у детей с респираторными инфекциями. Целью данной обзорной работы был анализ литературы по изучению эффективности и безопасности применения интерферонов при COVID-19, имеющегося мирового опыта.

Известно, что три наиболее патогенных коронавируса – SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 — способны вызывать тяжелые инфекции, по крайней мере, частично благодаря способности вирусов уходить от ответа, опосредованного интерферонами, и подавлять его. Вирусы вырабатывают белки, способные содействовать уклонению от иммунитета с помощью различных механизмов: они предотвращают запуск генов интерферонов, проникновение факторов транскрипции в ядро, блокируя активацию противовирусных генов, стимулированных интерфероном, блокируют действие противовирусных генов.

Установлено, что естественное продуцирование или своевременное экзогенное введение интерферона может предотвратить чрезмерную продукцию воспалительных цитокинов и имеет защитную функцию. Успех от применения интерферонов зависит от фазы, в которой его применяют: на очень ранней стадии он оказывает наиболее положительное влияние, на более позднем этапе его влияние неблагоприятно.

Ключевые слова: интерферонотерапия, интраназальный интерферон, COVID-19, противовирусная защита.

INTERFERONS: TODAY'S TRENDS IN THE DISCUSSION

S.P. Krivopustov

Bogomolets National Medical University

Abstract

The discussion of the role of interferons in respiratory pathology continues. Known experience in the preventive and therapeutic use of recombinant interferon- $\alpha 2b$, in particular, the drug Nazoferon for intranasal use in children with respiratory infections. The objective of this review work was to analyse the literature on the study of the efficacy and safety of the use of interferons in COVID-19, the available world experience.

The three most pathogenic coronaviruses — SARSCoV, MERSCoV and SARSCoV-2 — are known to cause severe infections, at least in part due to the ability of viruses to evade and suppress interferon-mediated responses. Viruses produce proteins that can help evade immunity through various mechanisms: they prevent the launch of interferon genes, the penetration of transcription factors into the nucleus, blocking the activation of antiviral genes stimulated by interferon, block the action of antiviral genes

It has been established that natural production or timely exogenous administration of interferon can prevent excessive production of inflammatory cytokines and has a protective function. The success of the use of interferons depends on the phase in which it is used: at a very early stage, it reveals the most positive effect at a later stage, its effect is unfavourable.

Key words: interferon therapy, intranasal interferon, COVID-19, antiviral protection.