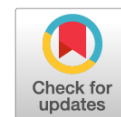


DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci636443>

Перспективы цитокинотерапии острых респираторных вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию

А.С. Симбирцев

Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Тяжёлые респираторные вирусные инфекции сопровождаются развитием несбалансированного иммунного ответа в результате подавления синтеза эндогенного интерферона (IFN), ведущего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в лёгких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности и нарушения функционирования других органов. Дисбаланс цитокиновой регуляции, лежащий в основе иммунопатогенеза тяжёлых острых респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, предполагает возможность применения двух основных способов цитокинотерапии в зависимости от стадии инфекционного процесса и тяжести клинических проявлений. Для профилактики заражения респираторными вирусами и для лечения на ранних стадиях заболевания возможно проведение цитокинотерапии препаратами интраназального рекомбинантного IFN I или III типов, который способен компенсировать недостаток эндогенного IFN в начальной стадии инфекции. Например, в ходе пандемии коронавирусной инфекции интраназальные препараты на основе рекомбинантного IFN- α 2b продемонстрировали высокую противовирусную активность и хорошую переносимость и включены в национальные медицинские рекомендации по борьбе с коронавирусной инфекцией в России и ряде других стран. Эта терапия направлена на восстановление уровня эндогенного IFN, подавленного в результате воздействия различных респираторных вирусов, включая коронавирус SARS-CoV-2. При развитии цитокинового шторма и тяжёлом течении респираторных инфекций целесообразно назначение антицитокиновой терапии для подавления избыточного синтеза эндогенных провоспалительных цитокинов. Оба направления цитокинотерапии являются вариантами иммунотерапии с использованием аналогов эндогенных цитокинов либо вариантов воздействия на систему цитокинов в основном препаратами моноклональных антител с целью подавления избыточной активации их синтеза, превышающего физиологические нормы.

Ключевые слова: интраназальный интерферон; провоспалительные цитокины; антицитокиновая терапия; иммунопатогенез COVID-19.

Как цитировать:

Симбирцев А.С. Перспективы цитокинотерапии острых респираторных вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 1. С. 22–35. DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci636443>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI636443>

Prospects for cytokine therapy in acute respiratory viral infections, including COVID-19

Andrey S. Simbirtsev

State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Severe respiratory viral infections are accompanied by an unbalanced immune response due to suppression of endogenous interferon (IFN) synthesis, which leads to hyperproduction of proinflammatory cytokines. This results in inadequate inflammation in the lungs, accompanied by acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, and dysfunction of other organs. Cytokine imbalance that underlies the immunopathogenesis of severe acute respiratory viral infections including COVID-19 offers the potential for two principal approaches to cytokine therapy, which are determined by the stage of the infectious process and the severity of clinical symptoms. Cytokine therapy with intranasal recombinant type I and III IFN represent a viable therapeutic strategy in prevention of virus infection or at early stages of the disease, particularly in endogenous IFN deficit at the onset. For example, during the COVID-19 pandemic, intranasal products based on recombinant IFN α 2b demonstrated high antiviral activity and good tolerability, and are included in the national guidelines for control of coronavirus infection in Russia and other countries. This therapeutic approach aims at normalizing endogenous IFN expression, which may be inhibited by certain respiratory viruses, such as SARS-CoV-2. In cases of cytokine storm and severe respiratory infections, an anticytokine therapy may effectively inhibit the overproduction of proinflammatory cytokines. Both cytokine immunotherapies are based on using either synthetic analogs of endogenous cytokines or monoclonal antibodies that inhibit the cytokine up-regulation above physiological levels.

Keywords: intranasal interferon; proinflammatory cytokines; anticytokine therapy; COVID-19 immunopathogenesis.

To cite this article:

Simbirtsev AS. Prospects for cytokine therapy in acute respiratory viral infections, including COVID-19. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(1):22–35. DOI: <https://doi.org/10.17816/CI636443>

Submitted: 24.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Published online: 28.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ранее обсуждался иммунопатогенез коронавирусной инфекции, в основе которого лежит дисбаланс цитокиновой регуляции с развитием несбалансированного иммунного ответа в результате подавления коронавирусом SARS-CoV-2 синтеза эндогенного интерферона (IFN), ведущего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в лёгких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (РДС), дыхательной недостаточности и нарушения функционирования других органов при развитии тяжёлого COVID-19 [1, 2]. Аналогичные данные по нарушению соотношения синтеза ряда цитокинов получены и при других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), где цитокиновый шторм также выступает основой иммунопатогенеза тяжёлых клинических проявлений. Именно поэтому потенциал цитокинотерапии подобных респираторных инфекций будет рассмотрен с точки зрения возможной коррекции дисбаланса синтеза эндогенных цитокинов.

Видимо, при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врождённого иммунитета играет недостаточный синтез IFN на ранних стадиях инфекции. Аналогичная ситуация описана при развитии острого тяжёлого гриппа. В ответ на интенсивную репликацию вируса гриппа происходил запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции самого IFN, но несвоевременный синтез IFN вёл лишь к усилению воспалительной реакции. В экспериментальной модели респираторной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV, наблюдался несбалансированный низкий синтез IFN и параллельная активация воспалительной реакции. В описанной модели применение IFN в ранней фазе инфекции показало очевидный защитный лечебный эффект [3]. Эти данные позволили предположить, что при инфицировании некоторыми высокопатогенными штаммами вируса гриппа, коронавирусами SARS-CoV или MERS-CoV задержка синтеза IFN нарушает должный контроль за вирусной репликацией и приводит интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов, инфильтрации лёгких активированными нейтрофилами и моноцитами со всеми вытекающими последствиями в виде острой гипервоспалительной реакции и развития РДС.

В связи с этим сейчас с особой актуальностью встаёт вопрос об использовании для лечения больных COVID-19 цитокинотерапии (причём строго в зависимости от стадии заболевания), либо направленной на активацию собственных средств защиты организма, например компенсацию подавленного синтеза IFN, либо призванной ограничить избыточное развитие воспалительной реакции. Следовательно, перспективными направлениями цитокинотерапии COVID-19 могут быть 2 основных подхода:

1. Лечение препаратами IFN в начальной стадии инфекционного процесса для восстановления уровня эндогенного IFN, подавленного в результате воздействия ряда респираторных вирусов, включая коронавирус SARS-CoV-2.

2. Применение антицитокиновой терапии при развитии цитокинового шторма и пневмонии с целью подавления биологической активности эндогенных провоспалительных цитокинов, синтезируемых в избытке.

Оба направления цитокинотерапии являются вариантами иммунотерапии с использованием аналогов эндогенных цитокинов либо вариантов воздействия на систему цитокинов с целью подавления избыточной активации их синтеза, превышающего физиологические нормы. Почему именно иммунотерапия вызывает в настоящее время повышенный интерес как средство борьбы с инфекциями? Несмотря на прогресс в создании новых противовирусных препаратов, проблема профилактики и лечения вирусных инфекций остаётся решённой далеко не полностью. В последние 50 лет в мире зарегистрировано около 50 новых противовирусных химиотерапевтических препаратов, причём почти 30 из них, относящихся к классу низкомолекулярных ингибиторов ферментов жизненного цикла вирусов, — в последние годы [4]. Эти препараты нового поколения показали очень высокую эффективность и позволили во многом решить проблемы лечения либо остановки прогрессирования отдельных серьёзных социально значимых инфекций, таких как хронический вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция. Однако их использование направлено на борьбу только с конкретными вирусами, вызывающими данные заболевания, но не может быть распространено на другие вирусные инфекции. Во многом это связано с узкой специфичностью противовирусных средств, отсутствием препаратов широкого спектра действия, высокой изменчивостью вирусов, позволяющей им быстро приспосабливаться к новым химиотерапевтическим средствам и ускользать от их действия. Поэтому сейчас с особой актуальностью встаёт вопрос об использовании для лечения вирусных инфекций иммунотерапии и любых подобных подходов, ориентированных на активацию собственных средств защиты организма, сформировавшихся в ходе эволюции, что обозначается как терапия, направленная на организм (host-directed therapy), в противовес антивирусным препаратам прямого действия [5]. Такой подход позволяет создать универсальные средства защиты против многих инфекционных агентов, которые могут быть применены в клинической практике. Сейчас, когда пандемия коронавирусной инфекции объявлена закончившейся, эти подходы становятся актуальными для терапии тяжёлых проявлений любых ОРВИ.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО IFN ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В первых работах по применению препаратов интраназального IFN-α в виде капель или спрея для терапии респираторных инфекций был продемонстрирован

лечебный и профилактический эффект против следующих вирусов, чаще всего вызывающих ОРВИ: вирусов гриппа, риновируса, респираторного синцитиального вируса и сезонных коронавирусов. Сразу стала очевидна важная деталь в проявлении действия IFN: он оказался эффективен при использовании профилактически за один день до попадания вируса в организм либо в течение первых трёх суток от начала вирусной респираторной инфекции. При этом наблюдалось дозозависимое усиление терапевтического эффекта при эскалации вводимых доз. Оптимальными оказались следующие дозировки рекомбинантного IFN- α : 9×10^6 МЕ 3 раза в день в течение 5 дней [6], $2,4 \times 10^6$ МЕ в день в течение 4 дней [7], 3×10^6 МЕ в день в течение 5 дней [8] и даже 20×10^6 МЕ 4 раза в день в течение 5 дней [9]. Согласно перечисленным опубликованным клиническим исследованиям, указанные высокие дозы рекомбинантного IFN- α при длительном (месяц и более) интраназальном применении оказывали прекрасный лечебный и профилактический эффект [10, 11], но вызывали побочные реакции в виде раздражения и сухости слизистой верхних дыхательных путей, появления крови в секретах в результате эрозии слизистой [7, 12].

Как и для любого биологически активного вещества, особенно из группы цитокинов, увеличение побочных реакций — это естественное проявление механизмов биологического действия, когда из медиаторов защиты эти вещества становятся медиаторами патологии. Видимо, стремление увеличить дозу IFN и длительные курсы применения с введением высоких доз препаратов несколько раз в сутки были ошибками ранних протоколов лечения ОРВИ. Кроме нежелательного воздействия на слизистые, высокие дозы IFN при длительном назначении могли привести и к угнетению естественных иммунных механизмов противовирусной защиты. Действительно, в ряде исследований ещё в те годы показана клиническая эффективность более низких доз IFN (менее миллиона МЕ) и возможность эффективного применения препаратов IFN реже и более короткими курсами. Использование относительно низких доз препаратов IFN приводило к снижению выраженности симптомов и сокращению сроков протекания ОРВИ [8, 13, 14].

В России также разработаны и зарегистрированы несколько препаратов интраназального IFN на основе рекомбинантного интерферона альфа-2b человека (IFN- $\alpha 2b$). Среди первых разработанных лекарственных средств был очень удобный для самостоятельного применения препарат в виде капель, представляющий собой раствор рекомбинантного IFN- $\alpha 2b$ для закапывания в нос («Гриппферон»®) с активностью в несколько десятков тысяч МЕ. Данный препарат при клиническом использовании продемонстрировал хорошее противовирусное действие и клиническую эффективность при лечении взрослых и детей с гриппом и ОРВИ [15, 16].

В последующем кроме капель в нос были созданы препараты IFN- $\alpha 2b$ для интраназального введения в виде

спрея и аэрозоля 100 000 МЕ с целью более равномерного распределения действующего вещества по всей поверхности слизистой и более глубокого проникновения в дыхательные пути. Преимущество использования любой интраназальной формы препарата состоит в том, что осуществляется адресная доставка лекарственного средства непосредственно к поражённым клеткам органа-мишени, где создаётся его высокая концентрация. При этом не требуется системное введение высоких доз препарата, как это происходило при лечении больных вирусными гепатитами и порой при длительных курсах приводило к возникновению нежелательных побочных эффектов. Результаты клинических испытаний интраназальных препаратов показали, что использование в терапии больных с ОРВИ аэрозольной формы IFN- $\alpha 2b$ приводит к снижению интоксикационного и катарального синдромов и сокращению сроков заболевания в среднем на 3 дня, по сравнению с традиционными методами терапии. Основные преимущества аэрозольного препарата для местного применения заключаются в высокой клинической эффективности при ОРВИ с быстрым прерыванием клинического симптомокомплекса, регрессированием интоксикационного синдрома, признаков воспаления слизистой верхних дыхательных путей по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную симптоматическую терапию [17, 18].

На фоне включения препарата IFN- $\alpha 2b$ в комплексную терапию взрослых с различными проявлениями ОРВИ наблюдалось статистически значимое сокращение продолжительности основных клинических симптомов заболевания (повышенной температуры тела, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке и лёгких), общей продолжительности острого периода (в среднем на 1,5 дня). Отмечена хорошая переносимость препарата, ни в одном случае не выявлено нежелательных явлений, не обнаружено развития гиперреактивности в ответ на введение препарата. Учитывая хорошую и отличную лечебную эффективность препарата, подтверждённую клинико-лабораторными методами, его безопасность, а также удобный, естественный метод введения, авторы рекомендуют включение интраназальных препаратов IFN- $\alpha 2b$ в комплексную терапию взрослых при гриппе и ОРВИ [19].

Профилактическая эффективность применения интраназального IFN- $\alpha 2b$ в виде спрея с содержанием IFN- $\alpha 2b$ в одной дозе 300 000 МЕ у контингента призывников продемонстрирована в Китае. Спрей применяли 2 раза в день путём введения в каждую ноздрю и в область горла в течение 5 дней. В результате такой способ применения препарата показал высокую клиническую эффективность в плане предотвращения развития респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа А, гриппа В, парагриппа и аденовируса типа В. Препарат хорошо переносился и не вызвал никаких побочных реакций [20].

Дальнейшие клинические исследования подтвердили эффективность IFN- $\alpha 2b$ при лечении гриппа у детей, а также показали возможность его применения

и у беременных. В частности, сравнительный анализ эффективности противовирусных препаратов [осельтамивир, умифеновир («Арбидол»®), имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты («Ингавирин»®)] и препаратов рекомбинантного интерферона («Виферон»® и «Гриппферон»®) у 116 детей, 74 взрослых и 112 беременных женщин, госпитализированных в стационар с верифицированным гриппом средней степени тяжести, показал сопоставимость эффективности действия указанных противовирусных препаратов с эффективностью раннего применения препаратов интерферона у беременных. При этом клинический эффект терапии оказался оптимален при её назначении в первые 2 суток от начала заболевания [21].

ОРВИ, включая грипп, являются самой распространённой патологией детского возраста. Именно поэтому поиск эффективных лекарственных средств с целью их профилактики и лечения особенно важен для рационального использования у детей. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на эффективность противовирусного действия IFN-α2b на разные вирусы, вызывающие ОРВИ, в том числе и на аденовирус. Данные, полученные в ходе экспериментального (на клеточных культурах) и клинического (в детских коллективах) изучения способности IFN-α2b оказывать вирусингибирующее (по отношению к аденовирусу) и профилактическое (по отношению к возбудителям ОРВИ) действие, позволяют использовать данный препарат как средство профилактики аденовирусной и других вирусных инфекций в детских коллективах [22]. Важной особенностью интраназальных форм препарата IFN-α2b является удобство применения для пациентов и возможность амбулаторного лечения.

Результаты применения рекомбинантного IFN-α2b подытожены в обзоре В.В. Краснова [23], в котором приведены ссылки на основные публикации по данной теме в течение нескольких лет клинических исследований у различных групп пациентов. Многочисленные исследования последних лет показали безопасность интраназального IFN-α2b, а также его терапевтическую и профилактическую эффективность в отношении гриппа и ОРВИ. Он может одинаково успешно использоваться у людей любого возраста, включая беременных женщин, независимо от сроков гестации, и новорождённых. С учётом анализа риска гриппозной инфекции в различных возрастных группах, циркуляции вирусов гриппа и принципов специфической и неспецифической профилактики гриппа обоснована эффективность препарата рекомбинантного IFN-α2b в профилактике гриппа и других ОРВИ [24].

ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ РЕКОМБИНАНТНОГО IFN

Лечебное применение препаратов IFN I или III типов имеет ясное клинико-иммунологическое обоснование, так

как одним из главных факторов развития коронавирусной инфекции является способность вируса SARS-CoV-2 эффективно блокировать продукцию эндогенного IFN, синтезируемого в ответ на инфицирование клеток человека, и тем самым подавлять врождённую иммунную систему [25, 26]. Именно это позволяет коронавирусу ускользать от защитного действия IFN как одного из важнейших противовирусных медиаторов врождённого иммунитета. В этой ситуации естественно встаёт вопрос, можем ли мы, имея развитый потенциал биотехнологических подходов к получению рекомбинантного IFN, полностью повторяющего свойства природной молекулы, воздействовать на коронавирус извне, ведь назначение препаратов IFN именно при коронавирусной инфекции является строго патогенетически оправданным и направлено на компенсацию ущерба, наносимого вирусом нашей иммунной системе в плане подавления продукции собственного IFN. Исходя из иммунопатогенеза нарушений реакций врождённого иммунитета, описанных выше, безусловно, да.

Применение генно-инженерных препаратов IFN может позволить избежать ингибирующего влияния вируса и проявить действие IFN в полном объёме и в оптимальные сроки для блокады распространения вируса. Видимо, рекомбинантный IFN, введённый извне в дыхательные пути, например, в виде раствора, спрея или аэрозольного препарата, сможет оказать лечебное действие в начальной стадии заболевания, а также дать профилактический эффект во время эпидемии. В данном случае речь идёт именно о местном интраназальном либо внутрилёгочном введении препаратов рекомбинантного интерферона, где он и должен оказать своё лечебное действие на ранних стадиях развития коронавирусной инфекции. Основным подходом к терапии COVID-19 препаратами IFN должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний.

Ещё до пандемии новой коронавирусной инфекции было показано, что препараты IFN подавляют репликацию коронавируса MERS-CoV — этиологического агента развития ближневосточного респираторного синдрома (MERS, Middle East Respiratory Syndrome) — при экспериментальном заражении обезьян. Применение комбинации IFN и рибавирина через 8 ч после инфицирования приводило к существенному снижению развития симптомов вирусной пневмонии и дыхательной недостаточности [27]. На культурах клеток человека с использованием метода электронной микроскопии продемонстрировано противовирусное действие IFN при заражении и другими известными коронавирусами [28]. В более ранних работах показано, что применение интраназального спрея с рекомбинантным IFN оказывало лечебный эффект при инфицировании различными штаммами сезонных коронавирусов [29]. Таким образом, доказано защитное действие препаратов IFN против различных типов коронавирусов.

В случае коронавируса SARS-CoV-2 сразу после начала пандемии COVID-19 была осуществлена оценка противовирусной активности рекомбинантного IFN- α 2b человека в отношении данного вируса в экспериментах *in vitro* в культуре клеток почки африканской зелёной мартышки Vero C1008. Эффективность препаратов оценивали по подавлению репродукции коронавируса. В результате проведённых опытов было убедительно продемонстрировано, что IFN- α 2b эффективно подавлял репродукцию коронавируса при внесении в культуру клеток как за 24 ч до, так и через 2 ч после инфицирования. В диапазоне концентраций IFN- α 2b от 10^2 до 10^6 МЕ/мл отмечалось полное подавление репродукции коронавируса SARS-CoV-2 [30].

У человека в ответ на инфицирование вирусами экспрессируются несколько генов, кодирующих разные субтипы интерферонов, обладающих противовирусной активностью. Это IFN I типа (IFN- α , - β , - κ , - ω , - τ) и III типа (IFN- λ 1–4). Среди IFN I типа IFN- α включают 12 субтипов с очень высокой степенью гомологии, тем не менее все эти гены сохранились в эволюции и участвуют в противовирусной защите. Различные IFN I типа взаимодействуют с одним и тем же гетеродимерным рецептором и активируют однотипный сигнальный внутриклеточный каскад, приводящий к экспрессии интерферон-стимулированных генов, продукты которых обеспечивают развитие противовирусного ответа [31, 32]. Несмотря на кажущееся полное сходство механизмов действия, оказалось, что все IFN I типа имеют некоторые отличия в противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2. При исследовании противовирусной активности в первичной культуре клеток лёгочного эпителия (hAEC) все 12 субтипов IFN- α обладали защитной противовирусной активностью, но она проявлялась по-разному. Наибольшая защитная эффективность наблюдалась у IFN- α 5, и эти результаты подтвердились в опытах на животных [33].

В клинической практике при инфицировании коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV показано защитное действие препаратов рекомбинантного IFN- α только при раннем применении в начале развития заболевания до появления симптомов тяжёлой лёгочной патологии. Такое назначение IFN- α приводило к снижению вирусной нагрузки и улучшению клинической картины. Более позднее назначение IFN не давало положительной динамики по сравнению с группой плацебо [34, 35]. Видимо, подобные различия в эффективности лечебного действия IFN в зависимости от срока назначения препаратов объяснимы с точки зрения иммунопатогенеза коронавирусной инфекции. В начальной стадии инфекции существует недостаток эндогенного IFN, и введение рекомбинантного аналога извне может компенсировать данный дефицит, играющий важную роль в дальнейшем прогрессировании инфекционного процесса. Напротив, в более продвинутых стадиях развития инфекции может развиваться гипервоспалительная реакция с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. Назначение IFN в этот период

нецелесообразно, так как может привести к усугублению цитокинового шторма и обострению воспаления в ткани лёгких [36].

Проведённые испытания препаратов рекомбинантного IFN- α 2b показали, что они снижают продолжительность высева коронавируса из респираторного тракта и параллельно уменьшают длительность выявления повышенных уровней IL-6 и С-реактивного белка в плазме крови больных COVID-19 [37]. Эффективность ингаляционного применения рекомбинантного IFN- β 1a изучена также в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у взрослых, госпитализированных по поводу COVID-19 с тяжёлыми формами заболевания. В исследовании участвовал 101 пациент с клиническими симптомами коронавирусной инфекции, подтверждёнными методом полимеразной цепной реакции. Препарат IFN вводился внутрилёгочно с помощью небулайзера ежедневно в течение 14 дней начиная с первых дней клинических проявлений заболевания. Больные, получавшие ингаляционный IFN, имели статистически подтверждённые лучшие показатели темпов выздоровления относительно показателей группы сравнения, ни один из пациентов не умер, тогда как в группе сравнения констатировано 3 смерти от COVID-19. Препарат хорошо переносился без проявлений серьёзных побочных реакций [38].

В отдельном клиническом исследовании изучена эффективность лечения взрослых больных с тяжёлыми формами COVID-19 также и при системном подкожном введении IFN- β 1b в дозе 250 мкг 1 раз в день в течение 2 недель совместно с противовирусными химиопрепаратами. Время выздоровления пациентов, получавших IFN, было существенно короче, чем в группе сравнения. На 14-й день наблюдения доля выписанных из госпиталя пациентов, пролеченных IFN, составляла 79%, а в группе сравнения — 55%. Доля больных, нуждавшихся в проведении интенсивной терапии, в первой группе была на уровне 42%, а в группе сравнения — 66%, летальность на 28-й день — 6 и 18% соответственно. Авторы делают вывод, что применение препарата IFN- β 1b у больных с тяжёлым COVID-19 эффективно сокращало время выздоровления при отсутствии серьёзных нежелательных явлений [39]. Также показано, что применение препарата пегилированного IFN- λ у госпитализированных больных COVID-19 в виде однократного подкожного введения в период до 7 суток от появления симптомов привело к сокращению сроков госпитализации и перевода в палаты интенсивной терапии [40].

Однако, несмотря на продемонстрированную клиническую эффективность системного применения пегилированного IFN для лечения больных COVID-19, следует вспомнить об известных ограничениях высокодозной терапии препаратами IFN, применявшихся в дозах в несколько миллионов МЕ. Для лечения хронических вирусных гепатитов В и С многие годы использовалась длительная высокодозная терапия IFN, в том числе пегилированными препаратами с пролонгированным

действием. При этом суточная доза, в зависимости от состояния пациента, могла колебаться от 3 млн МЕ до 6 и более млн МЕ в сутки при парентеральном введении 3 раза в неделю. Длительность лечения составляла от 6 месяцев до 1,5 лет, и это часто приводило к серьёзным побочным эффектам. Местное интраназальное применение IFN выгодно отличается от системного применения, в первую очередь использованием значительно более низких дозировок, составляющих несколько тысяч, а не миллионов единиц биологической активности. Во-вторых, препарат вводится в дыхательные пути и практически не попадает в циркуляцию. Это обеспечивает адресную доставку и позволяет избежать побочного действия.

Приведённые результаты клинических исследований касаются лечебного применения различных препаратов рекомбинантного IFN I типа, в то же время клинические данные свидетельствуют и о возможности его использования для профилактики коронавирусной инфекции. В открытом клиническом исследовании приняли участие врачи и медсёстры (2944 чел.), работавшие с больными COVID-19 в госпитале провинции Хубэй, которые в течение месяца контактов с больными в «красной зоне» получали препарат интраназального IFN-α2 в виде капель. В результате ни у кого из них в течение полугода наблюдения не было клинических проявлений коронавирусной инфекции, а также не отмечено никаких побочных эффектов применения препарата. Из приведённых данных очевидно, что интраназальный IFN-α2 может быть использован для профилактики COVID-19 [41].

В отечественном клиническом исследовании изучена динамика развития и проявлений COVID-19 у медицинских работников, профилактически получавших интраназальный препарат рекомбинантного IFN-α2b («Гриппферон»®). Оценка профилактической эффективности препарата проведена в аналитическом когортном проспективном исследовании с участием 561 медицинского работника инфекционных ковидных отделений, где показана высокая профилактическая эффективность препарата у врачей и медицинских сестёр, контактирующих с пациентами, инфицированными коронавирусом SARS-CoV-2. Препарат интраназального рекомбинантного IFN-α2b вводился в дозе 3000 МЕ 2 раза в день в течение 30 дней. В результате заболеваемость медперсонала, не получавшего IFN, оказалась в 3 раза выше, чем в группе с профилактическим применением препарата. Препарат интраназального IFN-α2b может быть рекомендован в качестве средства экстренной профилактики коронавирусной инфекции в целях обеспечения эпидемиологической безопасности персонала и пациентов медицинских организаций в период пандемии COVID-19 [42]. Эффективность и безопасность применения интраназального препарата рекомбинантного IFN-α2b с целью проведения медикаментозной постконтактной профилактики COVID-19 также показана у сотрудников, работающих в детском инфекционном стационаре [43].

При среднетяжёлой форме COVID-19 выявлены неадекватно низкие уровни сывороточных IFN-α и IFN-γ на фоне повышенных уровней IL-6 и IL-8. Восстановление системы эндогенного IFN при лечении препаратами рекомбинантного IFN-α2b благоприятно сказывается на выздоровлении пациентов с COVID-19 средней тяжести, при этом в эксперименте подтверждено иммуномодулирующее действие IFN-α2b, а именно усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов [44]. По мнению авторов, применение препаратов рекомбинантного IFN-α2b может привести к восстановлению уровней IFN у пациентов с COVID-19 и явиться эффективным вариантом лечения COVID-19 с более быстрой элиминацией вируса и нормализацией функционирования клеток иммунной системы.

При изучении эффективности применения рекомбинантного IFN-α2b в виде назального спрея у детей в ранние сроки острой респираторной инфекции, в том числе и при COVID-19, получены убедительные данные, свидетельствующие о противовирусной активности препарата в отношении различных вирусов, вызывающих ОРВИ. При лечебном применении IFN-α2b продемонстрировано уменьшение вирусной нагрузки, сокращение сроков элиминации возбудителей, продолжительности катаральных симптомов заболевания и интоксикации. При этом иммунологическое обследование данных пациентов показало, что на фоне применения рекомбинантного IFN-α2b происходило снижение высокого содержания цитокинов IL-1β и IL-8 в смывах из носоглотки, т.е. наблюдалась реальная коррекция дисбаланса эндогенных цитокинов, служащего основой иммунопатогенеза тяжёлых форм респираторных вирусных инфекций. Видимо, за счёт подавления репликации вирусов введённый извне рекомбинантный препарат IFN-α2b снижает провоспалительное воздействие патогена и синтез соответствующих цитокинов [45].

Таким образом, клинические данные, полученные в разных странах, доказывают, что препараты рекомбинантного IFN I типа при местном интраназальном применении эффективны в профилактике и лечении коронавирусной инфекции при раннем назначении в первые дни заболевания. На основании опыта борьбы с эпидемией коронавируса в Китае и ряде других стран препараты IFN-α включены в национальные рекомендации по лечению больных с COVID-19. В настоящее время препараты рекомбинантного IFN включены и в рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по борьбе с коронавирусом. У взрослых IFN рекомендован для местного ингаляционного применения в дозе 5×10^6 МЕ 2 раза в день.

В чём заключается преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами? Во-первых, на клеточном уровне IFN-α обладает биологической противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК и РНК вирусов, запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков. Во-вторых, на уровне организма интерферон вызывает активацию

противовирусного иммунитета. Таким образом, одна молекула IFN активирует различные стороны развития защитных реакций против вирусов: оказывает противовирусное действие при инфицировании клеток, а также стимулирует реакции врождённого и приобретённого противовирусного иммунитета. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Главное преимущество и отличительная черта IFN как потенциального противовирусного лекарственного препарата заключается в его способности подавлять репликацию практически всех без исключения вирусов независимо от их строения, включая постоянно появляющиеся в настоящее время мутантные формы коронавируса. Этим IFN выгодно отличается от большинства противовирусных химических препаратов, обладающих лишь отдельными типами противовирусного действия обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов. Поэтому IFN может считаться препаратом выбора для лечения целого ряда вирусных инфекций, где его применение способно дать желаемый терапевтический эффект.

В связи с этим одним из перспективных способов клинического использования IFN-α может стать его местное применение при лечении больных не только с коронавирусной инфекцией, но и с любыми другими ОРВИ (острым вирусным назофарингитом), включая грипп, в эпидемический период. В этом случае может быть реализовано свойство IFN подавлять размножение любого типа вируса, что очень важно при отсутствии на практике возможности быстро определить, какой тип вируса вызвал конкретную эпидемическую вспышку. По своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, ОРВИ находятся на первом месте среди всех болезней человека. Заболеваемость ОРВИ составляет до 90% инфекционной патологии. Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями, огромен. Для всех ОРВИ характерны разнообразные осложнения в виде бронхитов, синуситов, пневмоний, что делает эти инфекции потенциально опасными для жизни. Несмотря на многообразие лекарственных средств, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры, вирулентности циркулирующих вирусов и быстро развивающейся резистентности вирусов к применяемым препаратам. У большинства больных ОРВИ использование аэрозольного IFN способно на 2–3 дня сократить сроки лечения и с учётом распространённости данной патологии дать существенный экономический эффект. В масштабах страны только сокращение сроков пребывания на больничном листе по поводу ОРВИ и их осложнений может дать экономию в миллиарды рублей.

Возвращаясь к COVID-19, следует отметить, что лечебное применение IFN, основанное на изучении иммуннопатогенеза коронавирусной инфекции, где подавление синтеза эндогенного IFN является важнейшим фактором

ускользания вируса от иммунной системы, несёт в себе принцип иммунозаместительной терапии. Смысл применения IFN в данном случае заключается в усилении действия эндогенных цитокинов путём введения в организм рекомбинантных аналогов. Иммунозаместительная терапия цитокинами — новый шаг на пути развития иммунофармакологии, так как применение генно-инженерного эндогенного иммуномодулятора выгодно отличается от использования индукторов интерферона. Их эффективность часто невысока из-за сниженной способности клеток организма ответить на внешнюю стимуляцию при иммунодефицитных состояниях. Кроме того, многие индукторы IFN могут одновременно вызывать активацию синтеза провоспалительных цитокинов, что, естественно, недопустимо при развитии COVID-19. На этом фоне дополнительное введение рекомбинантных интерферонов извне может оказать решающее воздействие на адекватное развитие защитных реакций и элиминацию вируса.

В целом преимущества применения препаратов рекомбинантного IFN в качестве лекарственных средств заключаются в следующем:

1. Применение рекомбинантных препаратов, идентичных эндогенным цитокинам.
2. Индивидуальные, полностью охарактеризованные по биохимическим и биологическим свойствам вещества.
3. Патогенетическая направленность терапии.
4. Полная фармакологическая характеристика препаратов и известный механизм действия.
5. Стандартизованный процесс производства и контроля качества.
6. Отсутствие в производстве компонентов крови и продуктов животного происхождения (безопасность).
7. Возможность сочетания с химиотерапией и другими способами терапии.
8. Высокая эффективность лечения по сравнению с традиционными методами.

АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

В патогенезе РДС при развитии тяжёлых форм COVID-19 основную роль играет несбалансированный избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжёлым синдромом гиперпродукции цитокинов. Исследования показали, что смертность при тяжёлых формах COVID-19 ассоциирована с уровнями нескольких провоспалительных цитокинов, в том числе с возрастанием уровня IL-6 в плазме крови. Первые клинические испытания (ChiCTR2000029765) терапевтических моноклональных антител (MAT) против рецептора IL-6 (тоцилизумаб) для лечения больных с COVID-19, проведённые в Китае, продемонстрировали быстрое купирование лихорадки и восстановление дыхательной функции у 21 больного, получившего препарат. Все эти пациенты с тяжёлыми формами COVID-19 выздоровели и были

выписаны из госпиталя. Исследование показало эффективность антицитокиновой терапии при угрозе развития РДС при COVID-19. Согласно клиническим рекомендациям, для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжёлым и тяжёлым течением препарат тоцилизумаб следует применять в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза — 400 мг). При слабом ответе эту дозу вводят повторно, не более 4 раз, с интервалом 12 ч. Противопоказаниями для назначения МАТ против рецепторов IL-6 являются сепсис, вызванный патогенами, отличными от COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний, иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов, нейтропения или тромбоцитопения, значительное повышение уровня аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы [46]. Описан также клинический случай успешного применения препарата для лечения больного COVID-19 с развившейся дыхательной недостаточностью [47]. В течение 2020 года опубликованы несколько работ, посвящённых применению МАТ против IL-6 либо против рецепторов IL-6 на различных группах пациентов, а также ряд описаний клинических случаев применения данной терапии у единичных больных с тяжёлыми и критическими вариантами течения COVID-19. Подробные клинические характеристики больных, режимы дозирования МАТ против IL-6 и результаты терапии приведены в обзоре Е.Л. Насонова [48]. В настоящее время продолжаются клинические

испытания применения препарата тоцилизумаб у взрослых для лечения тяжёлых форм COVID-19 [49].

Видимо, для антицитокиновой терапии при COVID-19 могут быть использованы и иные мишени, например такие провоспалительные цитокины, как GM-CSF, TNF, IL-1, IL-17, IL-23, хемокины и их рецепторы, в частности рецептор CCR5, а также другие молекулы, участвующие в активации иммунной системы. Перспективные МАТ против цитокинов и других иммунорегуляторных молекул приведены в табл. 1. Кроме МАТ могут быть применены и другие подходы, в том числе и рецепторные антагонисты цитокинов либо низкомолекулярные ингибиторы цитокинового сигналинга, блокирующие действие сразу нескольких цитокинов. Среди них в клинических испытаниях хорошо себя зарекомендовали препараты Baricitinib (селективный ингибитор янус-киназ JAK1 и JAK2) [50], а также Tofacitinib (селективный ингибитор JAK1 и JAK3) [51].

Терапевтические МАТ для лечения больных с COVID-19 могут быть использованы двумя основными способами. Первый заключается в применении МАТ в виде патогенетической антицитокиновой терапии с целью блокады избыточного синтеза провоспалительных цитокинов и подавления цитокинового шторма, о чем сказано выше. В данном случае действие МАТ направлено не против самого коронавируса, а против эндогенных медиаторов, синтезируемых под его влиянием в результате

Таблица 1. Моноклональные антитела для антицитокиновой терапии больных с COVID-19, проходящие различные стадии клинических испытаний [52–54]

Table 1. Anticytokine monoclonal antibodies for COVID-19 therapy across a range of clinical trial phases [52–54]

Разработчик	Название моноклональных антител (МНН)	Мишень терапии	№ клинических испытаний
Assistance Publique — Hôpitaux de Paris	Tocilizumab	IL-6	NCT04331808
Assistance Publique — Hôpitaux de Paris / Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	Tocilizumab	IL-6	NCT04476979
Hadassah Medical Organization / Sheba Medical Center / Wolfson Medical Center	Tocilizumab	IL-6	NCT04377750
Maria del Rosario Garcia de Vicuña Pinedo / Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa	Sarilumab	IL-6	NCT04357808
Assistance Publique — Hôpitaux de Paris	Sarilumab	IL-6	NCT04324073
Ospedale San Raffaele	Mavrilimumab	GM-CSF	NCT04397497
Kinevant Sciences GmbH / Roivant Sciences, Inc.	Gimsilumab	GM-CSF	NCT04351243
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Lenzilumab	GM-CSF	NCT04583969
I-Mab Biopharma Co. Ltd.	TJ003234	GM-CSF	NCT04341116
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Risankizumab	IL-23	NCT04583956
CytoDyn, Inc.	Leronlimab	CCR-5	NCT04347239
Alexion Pharmaceuticals	Ravulizumab	C5	NCT04369469
Brigham and Women's Hospital	Ravulizumab	C5	NCT04570397
Hospices Civils de Lyon	Nivolumab	PD1	NCT04413838
Implicit Bioscience / University of Washington	IC14	CD14	NCT04391309
Johns Hopkins University / Novartis / Socar Research SA / Brigham and Women's Hospital	Crizanlizumab	p-selectin	NCT04435184

несбалансированного развития противовирусного иммунного ответа. Для этого могут быть применены уже имеющиеся зарегистрированные препараты терапевтических МАТ, блокирующих провоспалительные цитокины. Второй способ связан с непосредственным воздействием терапевтических МАТ на вирус для его нейтрализации либо блокады взаимодействия с клеточными рецепторами. Это направление сейчас активно развивается, на различных стадиях испытаний находятся несколько препаратов терапевтических МАТ. Главная проблема широкого лечебного использования МАТ — большие дозы препаратов и, соответственно, высокая стоимость терапии. Тем не менее развитие этого направления весьма перспективно, ряд препаратов терапевтических МАТ получили ускоренную регистрацию для использования в экстренных ситуациях на основании убедительных клинических данных по их эффективности при лечении больных с тяжёлыми формами COVID-19. Расширенные клинические испытания продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунный ответ при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях развивается с участием реакций как врождённого, так и приобретённого иммунитета. После попадания вирусов в организм и инфицирования клеток верхних дыхательных путей первыми запускаются реакции врождённого иммунитета, связанные с запуском двух ключевых сигнальных путей активации синтеза цитокинов. Во-первых, начинается экспрессия генов и синтез IFN I и III типов как основных противовирусных медиаторов. Во-вторых, происходит экспрессия генов и синтез большой группы провоспалительных цитокинов и хемокинов, призванных организовать воспалительную реакцию и дальнейшее развитие всех механизмов противовирусной защиты с участием также и реакций приобретённого иммунитета. Однако многие вирусы, в частности респираторные вирусы и коронавирус SARS-CoV-2, имеют эволюционно сформированные способности подавлять синтез IFN. Видимо, именно подавление синтеза эндогенного IFN можно считать ключевым фактором иммунопатогенеза коронавирусной инфекции. Интенсивная репликация вирусов и продолжающаяся активация врождённого иммунитета на фоне недостаточного синтеза IFN приводит

к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и формированию несбалансированного иммунного ответа. Клинически это проявляется в виде неадекватно сильного воспаления с развитием острого РДС и дыхательной недостаточности.

В связи с такими особенностями иммунопатогенеза для лечения острых вирусных инфекций перспективным представляется воздействие на систему цитокиновой регуляции. При этом цитокиноterapia при тяжёлых ОРВИ должна проводиться строго исходя из стадий развития инфекционного процесса. Для профилактики заражения респираторными вирусами и для лечения на ранних стадиях заболевания возможно проведение цитокинотерапии препаратами интраназального рекомбинантного IFN I или III типов, который может компенсировать недостаток эндогенного IFN в начальной стадии инфекции. Например, в ходе пандемии коронавирусной инфекции интраназальные препараты на основе рекомбинантного IFN- α 2b продемонстрировали высокую противовирусную активность и хорошую переносимость и включены в национальные медицинские рекомендации по борьбе с COVID-19. При развитии гипервоспалительной реакции, видимо, целесообразно применение прямо противоположного варианта воздействия на систему цитокинов — проведение антицитокиновой терапии, направленной на удаление из организма, блокаду синтеза или подавление биологической активности эндогенных провоспалительных цитокинов для предотвращения развития цитокинового шторма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симбирцев А.С. Дисбаланс цитокиновой регуляции — основа иммунопатогенеза COVID-19 // Цитокины и воспаление. 2023. Т. 20, № 2. С. 12–23. doi: 10.17816/CI627301
2. Климов Н.А., Симбирцев А.С. Роль воспаления в патогенезе новой коронавирусной инфекции // Цитокины и воспаление. 2023. Т. 20, № 4. С. 16–28. doi: 10.17816/CI630148
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol.* 2017. Vol. 39, N 5. P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
4. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years // *Clin Microbiol Rev.* 2016. Vol. 29, N 3. P. 695–747. doi: 10.1128/CMR.00102-15
5. Kaufmann S., Dorhoi A., Hotchkiss R., Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat Rev Drug Disc.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 35–56. doi: 10.1038/nrd.2017.162

6. Hayden F.G., Gwaltney J.M. Jr. Intranasal interferon-alpha 2 treatment of experimental rhinoviral colds // *J Infect Dis*. 1984. Vol. 150, N 2. P. 174–180. doi: 10.1093/infdis/150.2.174
7. Samo T., Greenberg S., Palmer J., et al. Intranasal applied recombinant leukocyte A interferon in normal volunteers. II. Determination of minimal effective and tolerable dose // *J Infect Dis*. 1984. Vol. 150, N 2. P. 181–188. doi: 10.1093/infdis/150.2.181
8. Monto A.S., Shope T.C., Schwartz S.A., Albrecht J.K. Intranasal interferon-alpha 2b for seasonal prophylaxis of respiratory infection // *J Infect Dis*. 1986. Vol. 154, N 1. P. 128–1133. doi: 10.1093/infdis/154.1.128
9. Hayden F.G., Kaiser D.L., Albrecht J.K. Intranasal recombinant alfa-2b interferon treatment of naturally occurring common colds // *Antimicrob Agents Chemother*. 1988. Vol. 32, N 2. P. 224–230. doi: 10.1128/AAC.32.2.224
10. Monto A.S., Albrecht J.K., Schwartz S.A. Demonstration of dose-response relationship in seasonal prophylaxis of respiratory infections with alpha-2b interferon // *Antimicrob Agents Chemother*. 1988. Vol. 32, N 1. P. 47–50. doi: 10.1128/AAC.32.1.47
11. Higgins P.G., Barrow G.I., Tyrrell D.A., et al. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers // *Antiviral Res*. 1990. Vol. 14, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/0166-3542(90)90061-b
12. Hayden F.G., Mills S.E., Johns M.E. Human tolerance and histopathologic effects of long-term administration of intranasal interferon-alpha 2 // *J Infect Dis*. 1983. Vol. 148, N 5. P. 914–921. doi: 10.1093/infdis/148.5.914
13. Herzog C., Berger R., Fernex M., et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study // *Antiviral Res*. 1986. Vol. 6, N 3. P. 171–176. doi: 10.1016/0166-3542(86)90011-2
14. Tyrrell D.A. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit // *J Antimicrob Chemother*. 1986. Vol. 18, Suppl. B. P. 153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153
15. Феклисова Л.В., Шебекова В.М., Целипанова Е.Е., и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ // *Врач*. 2001. Т. 42, № 3. С. 40–41.
16. Гапонюк П.Я., Кузьминская Л.М. Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата Гриппферон, капли в нос при ОРВИ и гриппе // *Санитарно-гигиенический вестник*. 2002. № 1. С. 26–27.
17. Абдулкеримов Х.Т., Симбирцев А.С., Савлевич Е.Л., Бродовская О.Б. Результаты применения аэрозольной формы рекомбинантного интерферона альфа 2 человека в лечении больных ОРВИ // *Российская оториноларингология*. 2009. № 2 (39). С. 28–32. EDN: MGSYTZ
18. Савлевич Е.Л., Бродовская О.Б., Ремизова И.И., и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения новой аэрозольной формы рекомбинантного интерферона-α2b в лечении больных с острыми назофарингитами // *Цитокины и воспаление*. 2010. Т. 9, № 1. С. 49–56. EDN: OGAGEJ
19. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., и др. Цитокин-содержащие препараты в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых // *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4, № 4. С. 52–58. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-52-58
20. Gao L., Yu S., Chen Q., et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, N 28. P. 4445–4451. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062
21. Баранова И.П., Свистунова Н.В. Сравнительное исследование эффективности противовирусных препаратов в комплексном лечении гриппа // *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12, № 2. С. 46–53. EDN: SLJQGB
22. Осидак Л.В., Янина М.А., Зарубаев В.В., и др. Профилактика аденовирусной инфекции в детских дошкольных учреждениях с помощью препарата рекомбинантного интерферона α2b // *Детские инфекции*. 2016. Т. 15, № 2. С. 9–14. doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-9-14
23. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ // *Вопросы практической педиатрии*. 2016. Т. 11, № 4. С. 44–52. doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52
24. Бурцева Е.И., Мукашева Е.А., Росаткевич А.Г. Основные направления эффективной профилактики гриппа в современных условиях // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16, № 5 (96). С. 80–86. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-80-86
25. Banerjee A., Blanco M., Bruce E., et al. SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses // *Cell*. 2020. Vol. 183, N 5. P. 1325–1339.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.004
26. Steiner S., Kratzel A., Barut G.T., et al. SARS-CoV-2 biology and host interactions // *Nat Rev Microbiol*. 2024. Vol. 22, N 4. P. 206–225. doi: 10.1038/s41579-023-01003-z
27. Falzarano D., de Witt E., Rasmussen A., et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques // *Nat Med*. 2013. Vol. 19, N 10. P. 1313–1317. doi: 10.1038/nm.3362
28. Дерябин П.Г., Зарубаев В.В. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного // *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12, № 3. С. 32–34. EDN: TGFXHT
29. Tyrrell D. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit // *J Antimicrob Chemother*. 1986. Vol. 18, Suppl. B. P. 153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153
30. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Савенко С.В., Борисевич С.В. Активность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b in vitro в отношении вируса SARS-CoV-2 // *Вопросы вирусологии*. 2021. Vol. 66, N 2. P. 123–128. doi: 10.36233/0507-4088-13
31. Mesev E.V., LeDesma R.A., Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection // *Nat Microbiol*. 2019. Vol. 4, N 6. P. 914–924. doi: 10.1038/s41564-019-0421-x
32. Wittling M.C., Cahalan S.R., Levenson E.A., Rabin R.L. Shared and unique features of human interferon-beta and interferon-alpha subtypes // *Front Immunol*. 2021. Vol. 11. P. 605673. doi: 10.3389/fimmu.2020.605673
33. Schuhenn J., Meister T.L., Todt D., et al. Differential interferon-α subtype induced immune signatures are associated with suppression of SARS-CoV-2 infection // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022. Vol. 119, N 8. P. e2111600119. doi: 10.1073/pnas.2111600119
34. Omrani A., Saad M., Baig K., et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis*. 2014. Vol. 14, N 11. P. 1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
35. Zumla A., Chan J., Azhar E., et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options // *Nat Rev Drug Discov*. 2016. Vol. 15, N 5. P. 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37

36. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19 // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 27, N 6. P. 870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008
37. Zhou Q., Chen V., Shannon C., et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061 Erratum in: *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 615275. doi: 10.3389/fimmu.2020.615275
38. Monk P.D., Marsden R.J., Tear V.J., 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. Vol. 9, N 2. P. 196–206. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7
39. Rahmani H., Davoudi-Monfared E., Nourian A., et al. Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial // *Int Immunopharmacol*. 2020. Vol. 88. P. 106903. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106903
40. Reis G., Moreira Silva E.A.S., Medeiros Silva D.C., et al. Early treatment with pegylated interferon lambda for Covid-19 // *N Engl J Med*. 2023. Vol. 388, N 6. P. 518–528. doi: 10.1056/NEJMoa2209760
41. Meng Z., Wang T., Chen L., et al. The Effect of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent COVID-19 Pneumonia for Medical Staff in an Epidemic Area // *Curr Top Med Chem*. 2021. Vol. 21, N 10. P. 920–927. doi: 10.2174/1568026621666210429083050
42. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., и др. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 1. С. 26–32. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-26-32
43. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 2. С. 65–69. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-65-69
44. Нестерова И.В., Городин В.Н., Чудилова Г.А., и др. Эффекты влияния рекомбинантного интерферона α -2b на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с COVID-19 // *Инфекционные болезни*. 2022. Т. 20, № 1. С. 43–51. doi: 10.20953/1729-9225-2022-1-43-51
45. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., и др. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона // *Детские инфекции*. 2021. Т. 20, № 4. С. 6–12. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
46. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. Vol. 117, N 20. P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
47. Michot J.-M., Albiges L., Chaput N., et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report // *Ann Oncol*. 2020. Vol. 31, N 7. P. 961–964. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300
48. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 // *Пульмонология*. 2020. Т. 30, № 5. С. 629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
49. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins A.M., Berry L.R., Lorenzi E., et al. Long-term (180-day) outcomes in critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial // *JAMA*. 2023. Vol. 329, N 1. P. 39–51. doi: 10.1001/jama.2022.23257
50. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis // *Lancet*. 2022. Vol. 400, N 10349. P. 359–368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6 Erratum in: *Lancet*. 2022. Vol. 400, N 10358. P. 1102. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01866-9
51. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H., et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, N 5. P. 406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
52. DeFrancesco L. COVID-19 antibodies on trial // *Nat Biotechnol*. 2020. Vol. 38. P. 1242–1252. doi: 10.1038/s41587-020-0732-8
53. Taylor P.C., Adams A.C., Hufford M.M., et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2021. Vol. 21, N 6. P. 382–393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x
54. Biancolella M., Colona V.L., Luzzatto L., et al. COVID-19 annual update: a narrative review // *Hum Genomics*. 2023. Vol. 17, N 1. P. 68. doi: 10.1186/s40246-023-00515-2

REFERENCES

1. Simbirtsev AS. Cytokine regulation disbalance: the basis for COVID-19 immunopathogenesis. *Cytokines and Inflammation*. 2023;20(2):12–23. doi: 10.17816/CI627301
2. Klimov NA, Simbirtsev AS. Role of inflammation in the pathogenesis of novel coronavirus infection. *Cytokines and Inflammation*. 2023;20(4):16–28. doi: 10.17816/CI630148
3. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
4. De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):695–747. doi: 10.1128/CMR.00102-15
5. Kaufmann S, Dorhoi A, Hotchkiss R, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Disc*. 2018;17(1):35–56. doi: 10.1038/nrd.2017.162
6. Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Intranasal interferon-alpha 2 treatment of experimental rhinoviral colds. *J Infect Dis*. 1984;150(2):174–180. doi: 10.1093/infdis/150.2.174
7. Samo T, Greenberg S, Palmer J, et al. Intranasal applied recombinant leukocyte A interferon in normal volunteers. II. Determination of minimal effective and tolerable dose. *J Infect Dis*. 1984;150(2):181–188. doi: 10.1093/infdis/150.2.181
8. Monto AS, Shope TC, Schwartz SA, Albrecht JK. Intranasal interferon-alpha 2b for seasonal prophylaxis of respiratory infection. *J Infect Dis*. 1986;154(1):128–133. doi: 10.1093/infdis/154.1.128
9. Hayden FG, Kaiser DL, Albrecht JK. Intranasal recombinant alfa-2b interferon treatment of naturally occurring common colds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(2):224–230. doi: 10.1128/AAC.32.2.224
10. Monto AS, Albrecht JK, Schwartz SA. Demonstration of dose-response relationship in seasonal prophylaxis of respiratory infections with alpha-2b interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(1):47–50. doi: 10.1128/AAC.32.1.47
11. Higgins PG, Barrow GI, Tyrrell DA, et al. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial

- virus infection in volunteers. *Antiviral Res.* 1990;14(1):3–10. doi: 10.1016/0166-3542(90)90061-b
12. Hayden FG, Mills SE, Johns ME. Human tolerance and histopathologic effects of long-term administration of intranasal interferon-alpha 2. *J Infect Dis.* 1983;148(5):914–921. doi: 10.1093/infdis/148.5.914
13. Herzog C, Berger R, Fernex M, et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study. *Antiviral Res.* 1986;6(3):171–176. doi: 10.1016/0166-3542(86)90011-2
14. Tyrrell DA. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18 Suppl. B:153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153
15. Feklisova LV, Shebekova VM, Tselipanova EE, et al. Grippferon in children with acute respiratory viral infection. *Vrach.* 2001;42(3):40–41. (In Russ.)
16. Gaponyuk PYa, Kuzminskaya LM. Clinical and epidemiological effectiveness of Grippferon, nasal drops, in acute respiratory viral infection and influenza. *Sanitarno-ghighienichesky vestnik.* 2002;(1):26–27. (In Russ.)
17. Abdulkerimov HT, Simbirtsev AS, Savlevich EL, Brodovskaya OB. Results of the recombinant interferon alpha aerosol form application for with acute respiratory viral infection patients therapy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2009;(2(39)):20–32. (In Russ.) EDN: MGSYTZ
18. Savlevich EL, Brodovskaya OB, Remizova II, et al. Clinical and immunological aspects of the application of the new aerosol form of recombinant interferon α2b in the treatment of patients with acute nasopharyngitis. *Cytokines and inflammation.* 2010;9(1):49–56. EDN: OGAGEJ
19. Voloschuk LV, Golovacheva EG, Mushkatina AL, et al. Effect of complex therapy with cytokines in flu and respiratory infections for adults. *Journal Infectology.* 2012;4(4):52–58. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-52-58
20. Gao L, Yu S, Chen Q, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine.* 2010;28(28):4445–4451. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062
21. Baranova IP, Svistunova NV. Comparative study of the effectiveness of antiviral drugs in complex treatment of influenza. *Infektsionnye bolezni.* 2014;12(2):46–53. EDN: SLJ0GB
22. Osidak LV, Yanina MA, Zarubaev VV, et al. Prevention of adenovirus infection with recombinant interferon α2b medication in preschool institutions. *Children Infections.* 2016;15(2):9–14. doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-9-14
23. Krasnov VV. The efficacy of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of ARVI. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2016;11(4):44–52. doi: 10.20953/1817-7646-2016-4-44-52
24. Burtseva EI, Mukasheva EA, Rosatkevich AG. Main directions of effective influenza prevention in modern conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(5):80–86. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-80-86
25. Banerjee A, Blanco M, Bruce E, et al. SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses. *Cell.* 2020;183(5):1325–1339.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.004
26. Steiner S, Kratzel A, Barut GT, et al. SARS-CoV-2 biology and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2024;22(4):206–225. doi: 10.1038/s41579-023-01003-z
27. Falzarano D, de Witt E, Rasmussen A, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013;19(10):1313–1317. doi: 10.1038/nm.3362
28. Deryabin PG, Zarubaev VV. Regarding the Coronavirus infection and prospects for prevention and treatment by recombinant human interferon alpha-2b medications. *Infectious Diseases.* 2014;12(3):32–34. (In Russ.) EDN: TGFXT
29. Tyrrell D. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18 Suppl. B:153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153
30. Loginova SY, Shchukina VN, Savenko SV, Borisevich SV. In vitro activity of human recombinant alpha-2b interferon against SARS-CoV-2 virus. *Problems of Virology.* 2021;66(2):123–128. doi: 10.36233/0507-4088-13
31. Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol.* 2019;4(6):914–924. doi: 10.1038/s41564-019-0421-x
32. Wittling MC, Cahalan SR, Levenson EA, Rabin RL. Shared and unique features of human interferon-beta and interferon-alpha subtypes. *Front Immunol.* 2021;11:605673. doi: 10.3389/fimmu.2020.605673
33. Schuhenn J, Meister TL, Todt D, et al. Differential interferon-α subtype induced immune signatures are associated with suppression of SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(8):e2111600119. doi: 10.1073/pnas.2111600119
34. Omrani A, Saad M, Baig K, 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):1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
35. Zumla A, Chan J, Azhar E, et al. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37
36. 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):870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008
37. Zhou Q, Chen V, Shannon C, et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061 Erratum in: *Front Immunol.* 2020;11:615275. doi: 10.3389/fimmu.2020.615275
38. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7
39. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, et al. Interferon β-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106903. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106903
40. Reis G, Moreira Silva EAS, Medeiros Silva DC, et al. Early treatment with pegylated interferon lambda for Covid-19. *N Engl J Med.* 2023;388(6):518–528. doi: 10.1056/NEJMoa2209760
41. Meng Z, Wang T, Chen L, et al. The Effect of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent COVID-19 Pneumonia for Medical Staff in an Epidemic Area. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(10):920–927. doi: 10.2174/1568026621666210429083050
42. Feldblyum IV, Devyatkov MYu, Gendler AA, et al. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infectious Diseases.* 2021;19(1):26–32. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-26-32
43. Khlynina YuO, Arova AA, Nevinsky AB. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in

healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021;19(2):65–69. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-65-69

44. Nesterova IV, Gorodin VN, Chudilova GA, et al. Effects of recombinant IFN- α 2b on the phenotype of neutrophil granulocyte subpopulations in patients with COVID-19. *Infectious Diseases*. 2022;20(1):43–51. doi: 10.20953/1729-9225-2022-1-43-51

45. Afanasyeva OI, Golovacheva EG, Osidak LV, et al. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. *Children Infections*. 2021;20(4):6–12. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

46. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117

47. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020;31(7):961–964. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300

48. Nasonov EL. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):629–644. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

49. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, et al. Long-term (180-day) outcomes in critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(1):39–51. doi: 10.1001/jama.2022.23257

50. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359–368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6 Erratum in: *Lancet*. 2022;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01866-9

51. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643

52. DeFrancesco L. COVID-19 antibodies on trial. *Nat Biotechnol*. 2020;38:1242–1252. doi: 10.1038/s41587-020-0732-8

53. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):382–393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x

54. Biancolella M, Colona VL, Luzzatto L, et al. COVID-19 annual update: a narrative review. *Hum Genomics*. 2023;17(1):68. doi: 10.1186/s40246-023-00515-2

ОБ АВТОРЕ

Симбирцев Андрей Семёнович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН;
адрес: Россия, 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7;
ORCID: 0000-0002-8228-4240;
eLibrary SPIN: 2064-7584;
e-mail: simbas@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Andrey S. Simbirtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
address: 7 Pudozhskaya street, 197110 Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-8228-4240;
eLibrary SPIN: 2064-7584;
e-mail: simbas@mail.ru