

УДК 615.275.4



Анализ особенностей цитокинового ответа и иммунопатогенетических эффектов при применении препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли для постконтактной профилактики против новой коронавирусной инфекции: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

О.А. Радаева¹, Л.А. Балыкова¹, К.Я. Заславская¹, Ю.А. Костина¹, Н.А. Пятаев¹, Н.М. Селезнева¹, А.В. Климова¹, И.Ю. Чегодаева¹, К.Н. Корянова², А.В. Таганов³, П.А. Белый⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

E-mail: radaevamed@mail.ru

Получена 02.02.2023

После рецензирования 14.04.2023

Принята к печати 30.04.2023

Цель. Изучение особенностей цитокинового ответа в группе лиц контактных по новой коронавирусной инфекции в зависимости от развития заболевания в течение последующих 14 дней с выделением мишеней для иммунокоррекции препаратом на основе РНК двуспиральной натриевой соли (препарат РАДАМИН®ВИРО) с вторичным снижением риска COVID-19 в анализируемой группе.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое плацебо контролируемое исследование терапевтических эффектов препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли в группе пациентов, контактировавших с лицами, имеющими подтвержденный диагноз COVID-19. Методом иммуноферментного анализа в динамике определяли в сыворотке крови и слюне содержание интерферона альфа и бета (IFN α и IFN β соответственно), интерлейкина-1 β и -10 (IL1 β и IL-10 соответственно) у контактных лиц с ретроспективной оценкой изменения в зависимости от введения препарата или плацебо, а также развития COVID-19.

Результаты. В ходе представленного исследования продемонстрировано, что установленное содержание IFN α (менее 28 пг/мл) и IFN β (менее 12 пг/мл) в слюне на 1–2 сут контакта выступает предиктором повышения риска развития COVID-19. При этом имеет значение степень увеличения данных иммунорегуляторных пептидов в интервале 2–3 дней контакта: IFN α и IFN β на 250% и более позволяет нивелировать негативный прогноз у пациентов. Наиболее низкие показатели ($p < 0,001$) IFN α на 1–2 сут контакта, а также рост к 3 дню менее 21% наблюдались у лиц с окружностью талии более 80/94 см (женщины/мужчины). Заболеваемость в данной группе была выше и составила 85% (16 из 20 человек). Предикторной роли IL-1 β и IL-10 в крови и слюне в отношении старта инфекционного процесса не выявлено. Введение препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли контактным пациентам позволило скорректировать интерфероновый ответ в виде повышения содержания IFN α и IFN β , а также снизить заболеваемость в сравнении с группой плацебо.

Заключение. Отличия интерфероновой регуляции при контакте с SARS-CoV-2 в виде более низких уровней INF α и β , а также мало выраженная динамика роста в интервале первых 3-х дней влияли на повышение риска развития COVID-19. РАДАМИН®ВИРО может быть рекомендован в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 как для медицинских учреждений, так и у лиц, осуществляющих уход и/или контактировавших с больными COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; РНК двуспиральной натриевой соли; РАДАМИН®ВИРО; профилактика; индуктор интерферонов

Список сокращений: COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2; ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия; ИИ – индуктор интерферонов; ОРЗ – острое респираторное заболевание; ПЦР – полимеразная цепная реакция; IWRS – система интерактивной интернет-рандомизации; ЭИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта; IFN α – интерферон альфа; IFN β – интерферон бета; IL1 β – интерлейкин-1 β ; IL-10 – интерлейкин-10; МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот.

Для цитирования: О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, Ю.А. Костина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, А.В. Климова, И.Ю. Чегодаева, К.Н. Корянова, А.В. Таганов, П.А. Белый. Анализ особенностей цитокинового ответа и иммунопатогенетических эффектов при применении препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли для постконтактной профилактики против новой коронавирусной инфекции: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Церебропротекторное действие комбинации ситаглиптина с аминоксантином при нарушениях мозгового кровообращения. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):137-148. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-137-148

© О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, Ю.А. Костина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, А.В. Климова, И.Ю. Чегодаева, К.Н. Корянова, А.В. Таганов, П.А. Белый, 2023

For citation: O.A. Radaeva, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, Yu.A. Kostina, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, A.V. Klimova, I.Yu. Chegodaeva, K.N. Koryanova, A.V. Taganov, P.A. Bely. Analysis of cytokine response characteristics and immunopathogenetic effects of double-stranded sodium salt RNA-based drug for postexposure prophylaxis against novel coronavirus infection: double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):137-148. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-137-148

Analysis of cytokine response characteristics and immunopathogenetic effects of double-stranded sodium salt RNA-based drug for postexposure prophylaxis against novel coronavirus infection: double-blind, placebo-controlled trial

O.A. Radaeva¹, L.A. Balykova¹, K.Ya. Zaslavskaya¹, Yu.A. Kostina¹, N.A. Pyataev¹, N.M. Selezneva¹, A.V. Klimova¹, I.Yu. Chegodaeva¹, K.N. Koryanova², A.V. Taganov³, P.A. Bely⁴

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

³ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

⁴ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Bldg. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

E-mail: radaevamed@mail.ru

Received 02 Feb 2023

After peer review 14 April 2023

Accepted 30 April 2023

The aim of the work was to study cytokine response characteristics in the group of persons contacted by a novel coronavirus infection depending on the development of the disease over the next 14 days. Herewith, for the immunocorrection with a preparation based on RNA double-stranded sodium salt (RADAMIN®VIRO) causing a secondary reduction in the risk of COVID-19 in the analyzed group, potential targets had been selected.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled study of the drug based on RNA double-stranded sodium salt therapeutic effects was conducted in a group of patients who had been in contact with the persons having a confirmed diagnosis of COVID-19. The method of enzyme immunoassay in dynamics was used to determine the content of interferons alpha and beta (IFN α and IFN β , respectively), interleukin-1 β and -10 (IL1 β and IL-10, respectively) in the blood serum and saliva in the contact persons, with a retrospective assessment of changes depending on the administration of the drug or placebo, as well as the development of COVID-19.

Results. In the course of the presented study, it was demonstrated that the established content of IFN α (less than 28 pg/ml) and IFN β (less than 12 pg/ml) in saliva on the 1st–2nd contact days is a predictor of an increased risk of developing COVID-19. Herewith, the increase degree in these immunoregulatory peptides in the interval of 2–3 contact days is important: IFN α and IFN β allows leveling the negative prognosis in patients by 250% or more. The lowest rates ($p < 0.001$) of IFN α on the 1st–2nd contact days, as well as an increase of less than 21% by the 3rd day, were observed in persons with a waist circumference of more than 80/94 cm (women/men). The incidence in this group was higher and amounted to 85% (16 out of 20 people). The predictor role of IL-1 β and IL-10 in the blood and saliva in relation to the start of the infectious process was not revealed. The administration of drug based on RNA double-stranded sodium salt to the contact patients made it possible to correct the interferon response in the form of an increase in the content of IFN α and IFN β , as well as to reduce the incidence in comparison with the placebo group.

Conclusion. Differences in the interferon regulation upon contact with SARS-CoV-2 in the form of lower INF α and β levels, as well as a slightly pronounced growth dynamics in the interval of the first 3 days, influenced the increased risk of developing COVID-19. RADAMIN®VIRO can be recommended as a means of post-exposure prophylaxis of COVID-19 for both medical institutions and for caregivers and / or contacts with COVID-19 patients.

Keywords: coronavirus; COVID-19; RNA double-stranded sodium salt; RADAMIN®VIRO; prevention; interferon inducer

Abbreviations: COVID-19 – an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus; EAH – essential arterial hypertension; II – interferon inducer; ARI – acute respiratory disease; PCR – polymerase chain reaction; IWRS – Interactive Web Randomization System; eIRC – electronic individual registration card; IFN α – interferon alpha; IFN β – interferon beta; IL1 β – interleukin-1 β ; IL-10 – interleukin-10; NAAT – nucleic acid amplification test.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 (возбудитель – вирус SARS-CoV-2), с учётом частых появлений геновариантов и их высокой контагиозности, возрастает значимость профилактических мероприятий, где постконтактная профилактика является фактором предотвращения распространения заболевания. Препараты, которые можно применять с данной целью, должны замедлять скорость распространения эпидемии

и/или пандемии и снижать вирусную нагрузку на организм в случае заражения [1].

Течение новой коронавирусной инфекции имеет многообразие клинических проявлений: от тяжёлых лёгочных поражений до лёгкого и/или бессимптомного течения, что может быть напрямую связано с индивидуальной реакцией организма на SARS-CoV-2, где регуляторные пептиды (цитокины) оказывают значительное влияние на развитие и течение заболевания [2].

Противовирусный ответ, опосредованный интерферонами, имеет прямую взаимосвязь с вирусной нагрузкой, которая зависит от заражающей дозы и степени иммунного контроля репликации. Противовирусные эффекты препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли реализуются посредством стимуляции синтеза интерферонов I типа, а также путём изменения активности спектра толл-подобных рецепторов с вторичным иммуномодулирующим эффектом, реализующимся через звенья как врожденного, так и адаптивного иммунитета [3]. На ранних стадиях заражения, несмотря на ингибирование продукции эндогенных IFN HCoV, применение индуктора интерферонов (ИИ) на основе РНК двуспиральной натриевой соли может выступить фактором, определяющим контроль репликации SARS-CoV-2 [4].

В отношении карантинных мер можно отметить не столь высокий эффект, т.к. данные ограничены отслеживанием и фиксированием случаев заболевания, изоляцией тяжёлых больных в стационаре, в лёгких случаях – в домашних условиях и отслеживанием контактов. Многие страны внедрили социальное дистанцирование с целью снижения контактов и передачи инфекции среди населения, однако высокий вклад бессимптомного распространения показал недостаточность этих мер [5, 6]. В тоже время были отмечены недостатки краткосрочных мер, которые связаны с риском возобновления подъёма заболеваемости по причине позднего введения карантина или ранней его отмены [7, 8].

Исследования показали, что прогноз в отношении распространения заболеваемости можно расценивать как неблагоприятный с учётом мировых тенденций глобализации и урбанизации, что в свою очередь снижает эффективность административных мер, которые не будут играть ведущую роль и не окажут значительного влияния на распространение эпидемий и пандемий [9, 10].

Фармацевтические компании всего мира ведут поиск новых высокоэффективных инновационных молекул, характеризующихся как специфической, так и неспецифической активностью против возбудителей социально значимых инфекционных заболеваний для лечебного и профилактического применения [11–13].

Пандемия COVID-19 послужила стимулом для поиска эффективных противовирусных препаратов как для лечения, так и для профилактики инфекционных заболеваний, а также сократила сроки внедрения противовирусных препаратов в схемы лечения. В условиях пандемии согласование и одобрение для использования в клинической практике препаратов для лечения и профилактики COVID-19 проходило по ускоренной схеме для химиотерапевтических и биологических препаратов при постоянном и тщательном контроле эффективности и безопасности [14, 15].

В настоящее время имеются признаки стихания пандемии COVID-19, что является хорошей возможностью подготовить эффективные терапевтические методики и пополнить «арсенал» новыми эффективными и безопасными препаратами [16].

Следует отметить тот факт, что даже при большом охвате вакцинированных и тех, кто уже перенёс COVID-19, риск инфицирования остаётся достаточно высоким, что связано с появлением новых сублиний SARS-CoV-2. Одним из таких примеров является подвариант вируса SARS-CoV-2 (относящийся к линии XBB.1.16) – «Арктур», который обладает большей вирулентностью и устойчивостью к сформировавшемуся иммунитету, о чём свидетельствует недавно опубликованное индийскими учёными исследование [17].

В отношении профилактических мер следует отметить, что особенностью течения COVID-19 является наличие бессимптомных носителей и/или болеющих в лёгкой форме, с симптоматикой сезонных ОРВИ, что в свою очередь показало недостаточность мер изоляции и социального дистанцирования для контроля над пандемией [18, 19].

С учётом того, что в семьях есть члены, профессиональная деятельность которых связана с непрерывным производством и постоянным нахождением в контакте с другими людьми, риск заражения остальных членов семьи значительно возрастает [20, 21].

Интерферонотерапия в качестве профилактики оказывает иммуномодулирующее и опосредованное противовирусное действие при контакте с больными COVID-19, способствуя оптимальному ответу на проникновение вируса и выработке внутриклеточных противовирусных белков, что представляется целесообразным и оправданным для контроля заболеваемости у контактирующих лиц (семья, трудовые коллективы, массовые скопления людей, лечебные учреждения) [22].

На ранних стадиях заражения применение ИИ способствует выработке противовоспалительных цитокинов и, как следствие, позитивно влияет на снижение риска развития жизнеугрожающих состояний у пациентов [23].

В настоящее время в большинстве индустриально развитых стран, включая Российскую Федерацию, ведётся постоянный поиск эффективных молекул, обладающих прямым и опосредованным действием на социально значимые инфекционные заболевания, с целью их профилактики и лечения [24].

Результаты проведённого плацебо-контролируемого исследования препарата РАДАМИН®ВИРО (РНК двуспиральная натриевая соль) доказывают его эффективность при профилактике заражения новой коронавирусной инфекцией. В случае заражения COVID-19 симптомы заболевания развивались реже, чем у пациентов группы плацебо. Снижение частоты

развития, длительности и степени выраженности симптомокомплекса, характерного для COVID-19, свидетельствует о высокой эффективности препарата, что актуализирует необходимость изучения влияния препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли на цитокиновый ответ (локальный и системный) и целесообразность его применения с целью иммунокоррекции в контексте терапии и профилактики респираторных вирусных инфекций, в первую очередь COVID-19 [25].

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей локального и системного цитокинового ответа в группе лиц контактных по новой коронавирусной инфекции, в зависимости от развития заболевания в течение последующих 14 дней с выделением потенциальных мишеней для иммунокоррекции препаратом на основе РНК двуспиральной натриевой соли (препарат РАДАМИН®ВИРО) с вторичным снижением риска COVID-19 в анализируемой группе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020, одобрено 30.04.2022, протокол № 105) проведено исследование локального и системного цитокинового ответа пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), контактных по новой коронавирусной инфекции с выделением особенностей цитокинового статуса, ассоциированных с повышением риска развития COVID-19. Исследование проводилось в период с мая 2020 по май 2022 на базе поликлинического отделения Республиканской клинической больницы № 3, г. Саранск, Россия.

В рамках второй части исследования (с 1.06.2022 по 20.11.2022) было сформировано две группы для изучения иммунных эффекторов препарата РНК двуспиральной натриевой соли: 1-я (группа плацебо) – 15 человек в возрасте от 45 до 55 лет, с ЭАГ, находившихся в «тесном семейном контакте» с больным COVID-19; 2-я (группа испытуемого препарата) – 14 человек в возрасте от 45 до 55 лет с ЭАГ, находившихся в «тесном семейном контакте» с больным COVID-19, и включённые в исследование, изучающее эффекты действия препарата – в рамках дополнительного исследования к Протоколу клинического исследования RAD-012022 (принцип двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, врач и пациент не знали на момент введения и до завершения второго этапа исследования какую терапию получал субъект, но пациент знал, что мог получать РНК двуспиральной натриевую соль).

Также были введены дополнительные два критерия деления контактных пациентов: окружность талии (менее 80/94 см (20 человек) или более 80/94 см (15 человек), женщины/мужчины), и ретроспективный критерий в зависимости от

развития COVID-19 в течение 14 дней наблюдения (заболевшие и не заболевшие).

Диагноз COVID-19 был поставлен в соответствии с актуальными Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

Контактным лицам (группа плацебо) вводился физиологический раствор натрия хлорида 0,9% – 5 мл однократно в дозе 5 мг в первые сут обращения инфицированного члена семьи, что соответствовало 2 сут непосредственного контакта. Забор материала (кровь, слюна) в 1-й группе проводился трехкратно: на 1–2 сут контакта с инфицированным пациентом, далее на 3 и 7 сут.

Участникам группы испытуемого препарата вводили препарат на основе РНК двуспиральной натриевой соли однократно в дозе 5 мг в 1-е сут обращения инфицированного члена семьи, что соответствовало 2 сут непосредственного контакта при сопоставлении с основной группой. До введения препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли на 2 сут контакта с инфицированным пациентом, через 1 день после введения (соответствовало 3 сут контакта с инфицированным пациентом), через 3 дня после введения (соответствовало 6–7 сут контакта с инфицированным пациентом) проводился забор крови и слюны.

Забор крови и нестимулированной слюны для обеих групп проводился утром натощак (12 ч без приёма пищи и воды). Кровь центрифугировали (центрифуга АРМЕД LC-04В, Россия) с последующим отделением сыворотки и хранением в маркированных пробирках при температуре –30°C не более 45 сут. Перед забором слюны участники полоскали полость рта дистиллированной водой в течение 2-х мин непосредственно перед отбором проб, а затем слюну собирали путём 15-минутного пассивного слюноотечения в градуированные пробирки. Уровни интерферона альфа (IFN α) и интерферона бета (IFN β), интерлейкина-1 β и -10 (IL1 β и IL-10 соответственно) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Выбор вышеуказанных цитокинов обоснован данными ранее проведённого собственного исследования о роли интерферонов I типа, отношения про- и противовоспалительных цитокинов в противовирусном иммунитете, а также результатами пилотной работы по изучению иммунного статуса контактных пациентов. Вышеуказанные работы были проведены перед началом данного исследования и включали 32 цитокина, результаты авторами не публиковались.

Данное исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталева, 2013) и требованиями

Российского законодательства. Получение биологического материала (кровь) для исследования производили с учётом положений Хельсинской декларации ВМА (2013 г.) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) с учётом дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005).

Рандомизация субъектов исследования по группам

Рандомизация субъектов осуществлялась посредством интерактивной online системы рандомизации (Interactive Web Randomization System – IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (э-ИРК). Перед началом исследования каждому врачу-исследователю, которому делегирована обязанность переноса данных в ЭИРК, был передан код доступа (комбинация имени пользователя и пароля) к э-ИРК, а также подробные письменные инструкции по работе с э-ИРК, включая процедуру рандомизации.

Рандомизация проводилась по следующему алгоритму. Каждому субъекту, соответствующему всем критериям включения и не соответствующему ни одному из критериев невключения, посредством системы IWRS присваивался трехзначный рандомизационный номер. Рандомизационный номер субъекта и другие соответствующие данные вносились врачом-исследователем в Журнал скрининга/рандомизации субъектов исследования.

Если субъект преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовался, и субъект впоследствии уже не мог принять участие в исследовании.

Критерии включения

Возраст от 45 до 55 лет, вакцинация для профилактики COVID-19 в анамнезе (не позже 6 мес до включения в исследование), обращения первого инфицированного члена семьи на 1–2 сут при появлении клинических симптомов ОРЗ, подтверждения диагноза COVID-19 у члена семьи методом экспресс-диагностики и затем ПЦР, согласие контактного лица на забор материала для исследования в 1-е сут обращения инфицированного члена семьи за медицинской помощью, согласие контактного лица на участие в исследовании в течение 14 дней с подписанием добровольного информированного согласия. Для основной группы дополнительно – согласие на введение препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли (РАДАМИН®ВИРО), для контрольной группы – плацебо (физиологический раствор (NaCl) 0,9% – 5 мл).

Критерии невключения

Ассоциированные клинические состояния в анамнезе: острое нарушение мозгового

кровообращения, инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, почечная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, применение глюкокортикостероидов, противовирусных препаратов и/или иммуномодуляторов в течение 30 дней до включения в исследования, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании.

Критерии исключения

Решение об исключении субъекта из исследования принимал врач-исследователь. Субъект выводился из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций:

1. Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшали прогноз субъекта, а также делали невозможным дальнейшее участие субъекта в клиническом исследовании.

При выявлении у субъекта COVID-19 по результатам анализов РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), отобранных как на этапе скрининга, так и после него, и отсутствии необходимости госпитализации субъекта, он не исключался из исследования, за ним продолжалось наблюдение. В случае необходимости госпитализации субъекта в ходе исследования, он исключался из исследования.

2. Приём препаратов запрещённой терапии или необходимость их назначения.

3. Беременность (для участниц исследования).

4. Ошибочное включение субъекта, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения.

5. Другие нарушения Протокола, которые, по мнению врача-исследователя, являются значительными.

6. Отказ субъекта от участия в исследовании.

7. Другие административные причины.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и StatSoft Statistica 13.5. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (количество пациентов в группе менее 50). Данные представлены в виде медианы (Me) и границ 95% доверительного интервала (95%ДИ) или нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Уровень статистической значимости для малых выборок (в данном случае влияние терапии препаратом на риск развития заболевания) рассчитывали с помощью критерия Фишера ($p < 0,05$).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off (точка отсечения определялась по наивысшему значению индекса Юдена) рассчитывалась на основе специфичности и чувствительности по следующей формуле: $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ (где: J – индекс Юдена). Чем выше была специфичность и чувствительность, тем выше были значения индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У лиц, которые находились в семейном контакте с больными COVID-19, однако не заболели в последующем, регистрировали более высокое содержание INF α в сыворотке крови (более 2,5 пг/мл) и слюне (более 28 пг/мл); INF β в сыворотке крови (более 3 пг/мл) и слюне (более 12 пг/мл) на момент 1–2 сут контакта. По полученным данным пороговое значение уровня INF α в слюне на 1–2 сут контакта, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (0,79), составило 14,5 пг/мл, указывая на рост риска развития COVID-19 при меньшем содержании цитокина в слюне (площадь под ROC-кривой – $0,917 \pm 0,055$; 95% ДИ=0,810–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,004$) и уровень INF α в слюне в первые дни контакта обладал предикторной информативностью в отношении риска развития COVID-19 у контактных лиц. Предикция содержания INF α в крови в 1–2 сут контакта в отношении изменения риска развития COVID-19 у контактных лиц не выявлена (полученная модель была статистически не значимой, $p > 0,05$).

Для INF β предикторной информативностью в отношении снижения риска развития COVID-19 у контактных лиц являлось содержание его в крови более 2,7 пг/мл на 1–2 сут контакта (площадь под ROC-кривой – $0,89 \pm 0,23$; 95% ДИ=0,76–0,93. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,0034$) и в слюне – 13,5 пг/мл (площадь под ROC-кривой составила $0,80 \pm 0,09$; 95% ДИ=0,62–0,98. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,038$).

При сопоставлении динамических характеристик содержания интерферонов (в интервале между 1–2 и 3 сут контакта с инфицированным пациентом) у лиц, не заболевших в течение 14 сут контакта, определён рост INF α в слюне на 60–70% на 3 сут, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе заболевших в последующем (10–23%). Динамики содержания INF α в аналогичный временной период (в интервале между 1–2 и 3 сут контакта с инфицированным пациентом) в крови не выявлено ($p > 0,05$). Пороговое значение процента прироста уровня INF α в слюне на 3-и сут контакта в точке cut-off (точка отсечения), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (0,8), составило 42%, что определяло

снижение частоты развития острого заболевания при достижении процента выше 42. Площадь под ROC-кривой составила 0,95 (95% ДИ: 0,87–1,000). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$).

Данные динамического роста в слюне и крови уровня INF β демонстрируют достоверные отличия в группах: так контактные лица (без COVID-19 в последующие 14 дней наблюдения) характеризовались трехкратным увеличением содержания INF β ($p < 0,001$) ко 2-му дню контакта, которое в слюне сохранялось и к 6-7 дню контакта, но нивелировалось в крови к 6-7 дням (табл. 1, 2). Пороговое значение процента прироста уровня INF β в слюне на 3 сут контакта в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена (0,77), составило 61%, что определяло снижение частоты развития острого заболевания при достижении процента выше 61. Площадь под ROC-кривой составила 0,96 (95% ДИ=0,82–1,97). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,004$).

Важно отметить, наиболее низкие показатели ($p < 0,001$) уровней INF α на 1–2 сут контакта наблюдались в группе лиц с окружностью талии более 80/94 см (женщины/мужчины) (в крови 1,43 пг/мл, 95% ДИ [1,27–2,39] пг/мл, в слюне 11,7 пг/мл 95% ДИ [8,99–12,4] пг/мл), при окружности талии менее 80/94 см (женщины/мужчины): в крови 2,57 пг/мл, 95% ДИ [1,48–2,97] пг/мл, в слюне 18,2 пг/мл 95% ДИ [15,1–41,7] пг/мл, а процент повышения к 3 дню контакта был менее 21% [6–21]%. Заболеваемость в данной группе у контактных лиц составила 85% (16 из 20 человек). Заболеваемость среди лиц с окружностью талии менее 80/94 см (женщины/мужчины) составила 30% (3 из 15 человек).

Повышение содержания INF α и INF β в слюне и крови лиц, контактных по новой коронавирусной инфекции, при отсутствии заболевания в последующие 14 дней не сопровождалось ростом провоспалительного IL-1 β , что достоверно отличалось от группы пациентов с развившимся заболеванием в течение 14 дней контакта ($p < 0,001$), но происходило на фоне повышения в слюне противовоспалительного IL-10 к 6–7 дням контакта (табл. 1, 2).

Введение лицам, контактным по новой коронавирусной инфекции, на 1–2 сут контакта с клиническими проявлениями COVID-19 препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли внутримышечно в дозе 5 мг однократно, определило снижение заболеваемости в последующие 14 дней при сравнении с группой плацебо. В группе испытуемого препарата из 14 пациентов заболевших лиц не выявлено, в группе плацебо – из 15 контактных лиц заболело 5 человек, что составило 30% (табл. 3).

Исходя из полученных данных, при анализе влияния препарата на риск развития заболевания были выявлены статистически значимые различия ($p=0,042$).

Таблица 1 – Анализ уровней цитокинов (пг/мл) в крови контактных лиц по новой коронавирусной инфекции в зависимости от развития заболевания в течение периода наблюдения

Показатели	Группы	Риск заболевания			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n, чел	
INFα 1–2 день контакта	Не заболевшие	2,61	2,23–3,01	32	0,030*
	Заболевшие	2,15	1,67–2,29	35	
INFα 3 день контакта	Не заболевшие	2,74	2,38–2,96	32	0,015*
	Заболевшие	2,17	1,33–2,24	35	
INFα 7 день контакта	Не заболевшие	2,74	2,33–3,62	32	0,001*
	Заболевшие	2,08	1,64–2,35	35	
INFβ 1–2 день контакта	Не заболевшие	3,51	3,12–4,92	32	0,019*
	Заболевшие	1,82	1,08–2,84	35	
INFβ 3 день контакта	Не заболевшие	13,3	6,17–15,8	32	<0,001*
	Заболевшие	1,92	1,32–2,23	35	
INFβ 7 день контакта	Не заболевшие	5,42	4,93–6,27	32	<0,001*
	Заболевшие	2,35	1,28–3,17	35	
IL1β 1–2 день контакта	Не заболевшие	4,51	4,26–5,39	32	0,204
	Заболевшие	8,87	4,44–9,23	35	
IL1 β 3 день контакта	Не заболевшие	5,09	4,51–7,10	35	0,015*
	Заболевшие	21,5	14,50–24,78	32	
IL1 β 7 день контакта	Не заболевшие	4,73	4,22–5,28	35	0,011*
	Заболевшие	19,5	16,70–22,50	32	
IL-10 1–2 день контакта	Не заболевшие	9,72	9,05–10,39	35	0,06
	Заболевшие	11,8	8,99–14,72	32	
IL-10 3 день контакта	Не заболевшие	10,6	8,96–11,30	35	0,07
	Заболевшие	12,2	11,20–13,70	32	
IL-10 7 день контакта	Не заболевшие	10,1	9,43–11,27	35	0,394
	Заболевшие	11,1	9,95–12,20	32	

Примечание: * – достоверно при сравнении групп («заболевшие» и «незаболевшие») U-критерием Манна-Уитни.

Таблица 2 – Анализ уровней цитокинов (пг/мл) в слюне контактных лиц по новой коронавирусной инфекции в зависимости от развития заболевания в течение периода наблюдения

Показатели	Группы	Уровень цитокина			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n, чел	
INFα 1–2 день контакта	Не заболевшие	38,9	28,7–42,1	32	0,003*
	Заболевшие	12,7	9,13–14,5	35	
INFα 3 день контакта	Не заболевшие	51,2	44,3–58,3	32	<0,001*
	Заболевшие	14,5	8,23–18,7	35	
INFα 7 день контакта	Не заболевшие	38,5	35,3–45,1	32	<0,001*
	Заболевшие	15,6	7,91–19,5	35	
INFβ 1–2 день контакта	Не заболевшие	17,23	9,54–22,7	32	0,035*
	Заболевшие	4,34	3,48–4,92	35	
INFβ 3 день контакта	Не заболевшие	51,8	47,5–60,4	32	<0,001*
	Заболевшие	4,98	4,11–5,68	35	
INFβ 7 день контакта	Не заболевшие	51,7	50,8–60,7	32	<0,001*
	Заболевшие	18,7	17,7–24,1	35	
IL1 β 1-2 день контакта	Не заболевшие	20,3	16,8–22,3	32	0,057
	Заболевшие	29,50	26,50–31,6	35	
IL1 β 3 день контакта	Не заболевшие	25,3	21,4–26,1	32	0,005*
	Заболевшие	43,1	42,7–51,4	35	
IL1 β 7 день контакта	Не заболевшие	19,5	18,4–20,1	32	<0,001*
	Заболевшие	75,4	71,6–77,3	35	
IL-10 1–2 день контакта	Не заболевшие	26,8	23,4–33,5	32	0,63
	Заболевшие	27,20	25,1–28,3	35	
IL-10 3 день контакта	Не заболевшие	27,12	21,7–32,5	32	0,75
	Заболевшие	30,1	25,8–32,3	35	
IL-10 7 день	Не заболевшие	43,7	40,6–60,5	32	0,019*
	Заболевшие	31,8	27,6–35,1	35	

Примечание: * – достоверно при сравнении групп («заболевшие» и «незаболевшие») U-критерием Манна-Уитни.

Таблица 3 – Анализ влияния терапии препаратом основе РНК двуспиральной натриевой соли (в сравнении с группой плацебо) на частоту заболевания COVID-19 среди лиц, контактных по новой коронавирусной инфекции

Группы	Риск заболевания		p
	Не заболевшие	Заболевшие	
Радамин	14 (58,3)	0 (0,0)	0,042*
Плацебо	10 (41,7)	5 (100,0)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$; критерий Фишера).

Таблица 4 – Анализ уровней цитокинов (пг/мл) в слюне контактных лиц по новой коронавирусной инфекции в зависимости от введения препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли

Показатели	Группы	Уровни			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n, чел.	
INFα до введения	Радамин	33,5	11,8–41,7	14	0,760
	Плацебо	35,4	12,1–40,3	15	
INFα через 1 д после введения	Радамин	58,3	42,4–62,7	14	0,005*
	Плацебо	41,4	11,7–48,3	15	
INFα через 3 дня после введения	Радамин	41,7	34,5–49,1	14	0,026*
	Плацебо	29,6	21,3–37,9	15	
INFβ до введения	Радамин	8,30	3,65–18,5	14	0,247
	Плацебо	16,6	8,04–19,9	15	
INFβ 1 д после введения	Радамин	59,1	54,3–61,9	14	0,003*
	Плацебо	52,7	7,26–54,1	15	
INF1b 3 д после введения	Радамин	52,5	46,3–56,7	14	0,541
	Плацебо	54,3	24,4–61,3	15	
Уровень IL1 β до введения)	Радамин	20,9	17,9–24,5	14	0,600
	Плацебо	19,5	17,1–23,4	15	
IL1 β через 1 день после введения	Радамин	24,6	22,4–28,8	14	0,965
	Плацебо	23,7	22,2–35,4	15	
IL1 β через 3д после введения	Радамин	19,5	18,6–19,7	14	0,175
	Плацебо	19,7	19,3–58,1	15	
Уровень IL-10 до введения	Радамин	27,6	24,5–33,3	14	0,585
	Плацебо	27,2	24,7–32,6	15	
IL-10 через 1 день после введения	Радамин	22,8	20,5–26,7	14	< 0,001*
	Плацебо	32,7	29,8–33,7	15	
IL-10 через 3 день после введения	Радамин	41,2	39,1–43,5	14	0,064
	Плацебо	62,4	38,3–68,1	15	
	Плацебо	21,1	6,53–28,4	15	

Примечание: * — достоверно при сравнении групп («заболевшие» и «незаболевшие») U-критерием Манна-Уитни

Таблица 5 – Анализ уровней цитокинов (пг/мл) в крови контактных лиц по новой коронавирусной инфекции в зависимости от введения препарата РНК двуспиральной натриевой соли

Показатели	Группы	Уровни			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n, чел	
INFα до введения	Радамин	2,31	2,09–2,49	14	0,810
	Плацебо	2,21	2,12–2,57	15	
INFα через 1 д после введения	Радамин	2,71	2,47–3,08	14	0,043*
	Плацебо	2,31	2,00–2,63	15	
INFα через 3 дня после введения	Радамин	2,98	2,45–3,91	14	0,041*
	Плацебо	2,45	2,13–2,68	15	
INFβ до введения	Радамин	2,95	1,61–4,66	14	0,371
	Плацебо	4,15	2,51–4,97	15	
INFβ 1 д после введения	Радамин	14,6	13,81–15,53	14	< 0,001*
	Плацебо	4,20	3,16–5,24	15	
INF1b 3 д после введения	Радамин	5,55	4,84–6,27	14	0,071
	Плацебо	4,44	3,41–5,47	15	
Уровень IL1 β до введения)	Радамин	4,51	4,30–7,49	14	0,965
	Плацебо	5,19	4,23–7,39	15	
IL1 β через 1 день после введения	Радамин	5,97	4,78–9,23	14	0,485
	Плацебо	4,75	4,13–12,9	15	
IL1 β через 3д после введения	Радамин	4,95	4,59–5,55	14	0,913
	Плацебо	4,77	4,27–11,8	15	
Уровень IL-10 до введения	Радамин	9,99	9,51–11,1	9	0,619
	Плацебо	9,67	9,23–10,7	12	
IL-10 через 1 день после введения	Радамин	10,8	10,4–11,4	12	0,488
	Плацебо	9,51	9,03–11,6	12	
IL-10 через 3 день после введения	Радамин	10,3	9,9–11,5	12	0,382
	Плацебо	9,84	9,21–11,6	14	

Примечание: * – достоверно при сравнении групп («заболевшие» и «незаболевшие») U-критерием Манна-Уитни

Учитывая задачу исследования, направленную на выявление потенциала коррекции интерфероновой ответа при введении препарата РНК двуспиральной натриевой соли, проанализирована динамика изменения содержания в слюне и сыворотке крови IFNα и INFβ, IL-1β и IL-10 на фоне применения препарата. На момент введения препарата РНК двуспиральной натриевой соли или плацебо пациенты характеризовались сопоставимыми уровнями IFNα и INFβ в сыворотке крови и слюне ($p > 0,05$; табл. 4, 5), что соответствовало равному количеству пациентов с содержанием в слюне IFNα и INFβ, по приведенным ранее данным, повышающим риск развития COVID-19 при контакте с SARS-CoV-2 инфицированным человеком. Через 1 день после введения препарата отмечалось статистически достоверное отличие между группой Радамина и плацебо в сыворотке крови и слюне IFNα и INFβ, в виде наиболее выраженного роста INFβ (табл. 4, 5).

При сопоставлении индивидуальных показателей изменения содержания интерферонов в сыворотке крови и слюне контактных лиц выявлено, что у больных (6 человек из 14) с уровнями IFNα в крови менее 2,5 пг/мл и INFβ менее 3 пг/мл, в слюне менее 28 пг/мл по ранее описанным данным, относящимся к группе с крайне высоким риском развития заболевания, при введении препарата РНК двуспиральной натриевой соли отмечено увеличение

концентрации данных интерферонов в 2,5–3 раза в 1 сут. после введения. При этом было также отмечено, что эти больные достигали показателей лиц с низким риском развития острого заболевания. Анализируемые 6 пациентов этой группы также характеризовались окружностью талии более 80/94 см (женщины/мужчины). Данная тенденция в виде значимого увеличения содержания IFNα и INFβ у лиц с сопоставимыми концентрациями интерферонов и окружностью талии выше нормы не зарегистрирована при введении плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунный ответ против коронавирусов человека (HCoV), включая коронавирус 2 тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [26, 27], в большинстве случаев характеризуется низким уровнем интерферонов I и III типа (IFNs), что приводит к росту вирусной нагрузки с последующим гипериммунным ответом. Значение локального и системного интерфероновой ответа значимый фактор как при инициации COVID-19 у контактных лиц, так и при формировании особенностей клинического течения [28, 29].

В ходе представленного исследования продемонстрировано, что содержание IFNα в слюне менее 28 пг/мл и IFNβ менее 12 пг/мл на 1–2 сут контакта выступает предиктором

повышения риска развития COVID-19 у контактных по новой коронавирусной инфекции лиц. Однако при этом имеет значение и степень увеличения данных иммунорегуляторных пептидов в интервале 2–3 дней контакта, так рост IFN α и IFN β на 250% и более позволяет нивелировать негативный прогноз у данной категории пациентов.

Необходимо отметить, что исследование проводилось в период доминирования в циркуляции варианта вируса Омикрон, который по данным исследователей в меньшей степени изменяет синтез интерферонов [28, 30], однако выявленные индивидуально низкие концентрации IFN α и IFN β в слюне и крови, являясь патофизиологической особенностью пациентов, в первую очередь с окружностью талии более 80/94 см (женщины/мужчины) и выступающих фактором повышения риска развития COVID-19 у данной категории пациентов при контакте с SARS-CoV-2 инфицированным человеком вне зависимости от ассоциированной с вариантом вируса и его способности подавлять синтез данных иммунорегуляторных пептидов.

В связи высокой контагиозностью новых вариантов Омикрон (Кентавр, Цербер, Кракен, Арктур) медицинским сообществом уделяется огромное значение поиску медикаментозных средств, способных скорректировать недостаточный (замедленный) интерфероновый ответ у пациента в момент инфицирования. Введение препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли (РАДАМИН®ВИРО) однократно внутримышечно в дозе 5 мг определило модификацию как локального, так и системного интерферонового ответа без гиперактивации провоспалительного цитокина IL-1 β . Наиболее значимым результатом применения препарата является повышение содержания IFN α и IFN β у лиц с первоначально низкими их уровнями, как в крови, так и слюне, что по собственным данным, относит этих пациентов к группе повышенного риска развития COVID-19 при их тесном семейном контакте с инфицированным пациентом. Данные пациенты в большем количестве случаев характеризовались повышением показателя окружности талии более 80/94 см (женщины/мужчины), что позволяет выдвинуть гипотезу о дополнительной значимости коррекцилокальногои системного интерферонового ответа у лиц с избыточной массой тела и ожирением, контактных по новой коронавирусной инфекции, путем применения препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли для снижения рисков инициации и осложненного течения инфекции.

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что при введении препарата на основе РНК двуспиральной натриевой соли не выявлено среднего повышения уровней противовоспалительного цитокина (IL-10) у контактных лиц в сыворотке крови и слюне, что, возможно, зависит от мультимодальных эффектов препарата, а также особенностей индивидуального иммунного статуса пациента,

реализованного посредством протективного и блокирующего действия на размножение вируса в инкубационном периоде, нивелируя тем самым патофизиологическую необходимость в росте IL-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отличия интерфероновой регуляции иммунного ответа при контакте с SARS-CoV-2 в виде более низких уровней IFN α и β , а также мало выраженная динамика роста в интервале первых 3-х дней влияли на повышение риска развития COVID-19, что имело патогенетическое обоснование. Клинически значимой гипотезой, выдвинутой в работе, является связь окружности талии более 80/94 см с базово низкими уровнями интерферонов первого типа в крови и слюне, что говорит о большей значимости коррекции синтеза интерферонов у данной категории пациентов. Безусловно, учитывая каскадный тип работы системы цитокинов, имеют принципиальное значение выявленные отличия концентраций провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10 у лиц с развитием инфекционного процесса, но данные отличия являются вторичными и отражают старт заболевания в одной из групп. Предикторной роли уровня IL-1 β и IL-10 на момент инфицирования не продемонстрировано.

Важно отметить, что противовирусный ответ, опосредованный IFN, зависит от вирусной нагрузки, которая складывается из заражающей дозы и степени иммунного контроля репликации. Препараты интерферогенов обладают потенциалом коррекции синтеза интерферонов, что патогенетически значимо при запуске и развитии SARS-CoV-2 инфицирования.

Несмотря на ингибирование продукции эндогенных IFN, применение индуктора интерферонов на основе РНК двуспиральной натриевой соли может выступать фактором, определяющим контроль репликации SARS-CoV-2, особенно на первых этапах заболевания. При этом важно отметить безопасность применения препарата, т.к. сохраняются механизмы эндогенного контроля содержания интерферонов в организме не выше протективных концентраций.

Таким образом, препарат РНК двуспиральной натриевой соли может быть рекомендован в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19, как для медицинских учреждений (амбулаторий и стационаров), так и у лиц, осуществляющих уход и/или контактировавших с больными COVID-19 (включая трудовые коллективы и места массового скопления людей). Применение препарата РАДАМИН®ВИРО по 5 мг (1 флакон) внутримышечно однократно с целью постконтактной профилактики COVID-19 существенно снижает риск заражения данным заболеванием, а также оказывает значительное влияние на снижение бремени коронавирусной инфекции в социально-экономическом аспекте борьбы с пандемией.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Радаева О.А. – проведение исследования, написание и редактирование текста; Л.А. Балыкова – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, редактирование текста; Ю.А. Костина – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.А. Пятаев – обработка данных исследования; Н.М. Селезнева – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; А.В. Климова – реализация дизайна исследования, обработка результатов исследования; И.Ю. Чегодаева – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; К.Н. Корянова – обработка данных исследования; А.В. Таганов – редактирование текста, обработка данных исследования; П.А. Белый – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мордык А.В., Сайфулина М.Л., Багишева Н.В., Антипова Е.П. Профилактика COVID-19 в семейных очагах // *Лечащий Врач*. – 2021. – Т. 2, № 24. – С. 61–63. DOI: 10.26295/OS.2021.92.25.012
2. Смирнов В.С., Ленева И.А., Кудрявцева Т.А., Файзулов Е.Б., Заплутанов В.А., Петленко С.В., Карташова Н.П., Грачева А.В., Корчевая Е.Р. Возможности подавления цитопатогенного действия коронавируса SARS-CoV-2 по результатам изучения противовирусной активности препарата Цитовир®-3 *in vitro* // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2021. – Т. 66, № 5–6. – С. 4–10. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-4-10
3. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro* // *Молекулярная медицина*. – 2015. – № 1. – С. 12–17.
4. Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Санин А.В., Пронин А.В. Система интерферона при COVID-19 // *Иммунология*. – 2022. – Т. 43, № 3. – С. 245–254. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254
5. Феденок Ю.Н., Буркова В.Н. Социальное дистанцирование как альтернатива в условиях пандемии коронавируса: кросс-культурное исследование // *Сибирские исторические исследования*. – 2020. – № 2. – С. 6–40. DOI: 10.17223/2312461X/28/1
6. Tindale L.C., Stockdale J.E., Coombe M., Garlock E.S., Lau W.Y.V., Saraswat M., Zhang L., Chen D., Wallinga J., Colijn C. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: e57149. DOI: 10.7554/elife.57149
7. Zhang J., Litvinova M., Wang W., Wang Y., Deng X., Chen X., Li M., Zheng W., Yi L., Chen X., Wu Q., Liang Y., Wang X., Yang J., Sun K., Longini I.M. Jr., Halloran M.E., Wu P., Cowling B.J., Merler S., Viboud C., Vespignani A., Ajelli M., Yu H. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – Vol. 20, No. 7. – P. 793–802. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9
8. Fraser C., Riley S., Anderson R.M., Ferguson N.M. Factors that make an infectious disease outbreak controllable // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – Vol. 101, No. 16. – P. 6146–6151. DOI: 10.1073/pnas.0307506101
9. Hellewell J., Abbott S., Gimma A., Bosse N.I., Jarvis C.I., Russell T.W., Munday J.D., Kucharski A.J., Edmunds W.J.; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group; Funk S., Eggo R.M. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts // *Lancet Glob Health*. – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. e488–e496. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30074-7. Epub 2020 Feb 28. Erratum in: *Lancet Glob Health*. – 2020.
10. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с её распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
11. Andrew D.P., Chang M.S., McNinch J., Wathen S.T., Rihanek M., Tseng J., Spellberg J.P., Elias C.G. 3rd. STCP-1 (MDC) CC chemokine acts specifically on chronically activated Th2 lymphocytes and is produced by monocytes on stimulation with Th2 cytokines IL-4 and IL-13 // *J Immunol*. – 1998. – Vol. 161, No. 9. – P. 5027–5038.
12. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Coronavirus Disease (COVID-19) // *BMJ Best Practices*. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168>.
13. Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W., Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2) // *Science*. – 2020. – Vol. 368, No. 6490. – P. 489–493. DOI: 10.1126/science.abb3221
14. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Клиническая практика*. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7–20. DOI: 10.17816/clinpract.2020.11.1.7-20
15. Самойлова А.В. Роль Росздравнадзора в обеспечении качественной и безопасной медицинской помощи в период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Национальное здравоохранение*. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 16–22.
16. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Парамонова Ю.С., Смолина Е.М., Бондарев В.П., Меркулов В.А. Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 // *Иммунология*. – 2022. – Т. 43, № 5. – С. 485–503. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-5-485-503
17. Kim K., Cho K., Song J., Rahmati M., Koyanagi A., Lee S.W., Yon D.K., Il Shin J., Smith L. The case fatality rate of COVID-19 during the Delta and the Omicron epidemic phase: A meta-analysis // *J Med Virol*. – 2023. – Vol. 95, No. 2. – Art. ID: e28522. DOI: 10.1002/jmv.28522
18. Тамм М.В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*.

- Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51
19. Гипаева Г.А. Профилактика COVID-19 и ее эффективность: обзор литературы // Наука и социум: материалы XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (2 декабря 2020 г.) / отв. ред. Е.Л. Сорокина. – Новосибирск: Изд-во АНО ДПО «СИППИСПР». – 2020. – С. 44–50. DOI: 10.38163/978-5-6043859-4-4_2020_44
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, No. 6. – P. 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
21. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // *Гены и Клетки.* – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 14–21. DOI: 10.23868/202011002
22. Усенко Д.В. Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19 // *Медицинский Совет.* – 2022. – № 6. – С. 36–42. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-36-42
23. Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649
24. Andrew D.P., Chang M.S., McNinch J., Wathen S.T., Rihane M., Tseng J., Spellberg J.P., Elias C.G. 3rd. STCP-1 (MDC) CC chemokine acts specifically on chronically activated Th2 lymphocytes and is produced by monocytes on stimulation with Th2 cytokines IL-4 and IL-13 // *J Immunol.* – 1998. – Vol. 161, No. 9. – P. 5027–5038.
25. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Таганов А.В., Белый П.А., Захаров К.А., Попова В.В., Чудиновских Т.И., Теплых С.В., Балабан И.В., Козлов Р.С., Кириченко Н.В., Симаккина Е.Н., Корянова К.Н., Пушкарь Д.Ю. Постконтактная профилактика COVID-19: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли // *Фармация и фармакология.* – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 72–88. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-72-88
26. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.A., Merckling S.H., Treluyer J.M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science.* – 2020. – Vol. 369, No. 6504. – P. 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027
27. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19, No. 7. – Art. ID: 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
28. Laine L., Skön M., Väisänen E., Julkunen I., Österlund P. SARS-CoV-2 variants Alpha, Beta, Delta and Omicron show a slower host cell interferon response compared to an early pandemic variant // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 1016108. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016108
29. 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, No. 6. – P. 870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008
30. Bakadia B.M., He F., Souho T., Lamboni L., Ullah M.W., Boni B.O., Ahmed A.A.Q., Mukole B.M., Yang G. Prevention and treatment of COVID-19: Focus on interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, and vaccine // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 133. – Art. ID: 111008. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111008

АВТОРЫ

Радаева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Костина Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7825-7856. E-mail: bazunova.2013@mail.ru

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Селезнева Наталья Михайловна – кандидат

медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Климова Алёна Валерьевна – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0009-0001-9356-6745. E-mail: alyonka-class@mail.ru

Чегодаева Ирина Юрьевна – студентка 6-го курса специальности «Педиатрия» ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-7973-5015. E-mail: Chegodaeva-irina@ro.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РUDN. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru