

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ИНТЕРФЕРОНА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

Савин Т.В.^{1,2}, Тюрина Т.О.², Миличкина А.М.^{1,2}, Дрозд И.В.¹,
Кузнецова Р.Н.^{1,2}, Симбирцев А.С.^{1,2}, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем современности. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 официально внесена в список опасных заболеваний. При инфицировании коронавирусами на фоне интенсивного образования индукторов воспаления происходит снижение уровней интерферонов (IFN) I типа, что приводит к снижению защитных способностей организма на фоне деструкции собственных тканей. Формирование коллективного иммунитета в результате проведения активной вакцинальной кампании с повышением доли лиц с протективным иммунитетом против коронавируса SARS-CoV-2 является важным фактором, позволяющим остановить распространение инфекционного процесса. Однако в первые дни при проведении вакцинации пациенты остаются восприимчивыми к возможному заражению. Перспективным профилактическим средством являются интерферон-содержащие препараты, широко применяемые в России и странах СНГ для профилактики и лечения вирусных инфекционных заболеваний, в частности ОРВИ и гриппа. В нашем исследовании показано, что интраназальный рекомбинантный IFN α -2b обладает клинико-иммунологической эффективностью при двукратном курсе препарата (в течение 5 дней после V1 и после V2 вакцинации вакциной «ЭпиВакКорона»).

Ключевые слова: интерферон, вакцинация, коронавирус SARS-CoV-2, иммунитет, пандемия, индекс позитивности

Адрес для переписки:

Кузнецова Раиса Николаевна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (812) 644-63-17.
E-mail: kuznetzova.rais@yandex.ru

Address for correspondence:

Raisa N. Kuznetsova
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (812) 644-63-17.
E-mail: kuznetzova.rais@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.В. Савин, Т.О. Тюрина, А.М. Миличкина, И.В. Дрозд, Р.Н. Кузнецова, А.С. Симбирцев, Арег А. Тотолян «Клинико-иммунологическая эффективность применения интраназального интерферона в поствакцинальном периоде у пациентов, вакцинированных против коронавируса SARS-CoV-2» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 705-712. doi: 10.46235/1028-7221-14715-CAI

© Савин Т.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.V. Savin, T.O. Tyurina, A.M. Milichkina, I.V. Drozd, R.N. Kuznetsova, A.S. Simbirtsev, Areg A. Totolian "Clinical and immunological efficacy of intranasal interferon in the post-vaccination period in patients vaccinated against SARS-CoV-2 coronavirus", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 705-712. doi: 10.46235/1028-7221-14715-CAI

© Savin T.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-14715-CAI

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF INTRANASAL INTERFERON IN THE POST-VACCINATION PERIOD IN PATIENTS VACCINATED AGAINST SARS-CoV-2 CORONAVIRUS

Savin. T.V.^{a,b}, Tyurina T.O.^b, Milichkina A.M.^{a,b}, Drozd I.V.^a,
Kuznetsova R.N.^{a,b}, Simbirtsev A.S.^{a,b}, Totolian Areg A.^{a,b}

^a Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, remains one of the actual medico-social issues of today's world. Novel coronavirus infection officially listed in dangerous infections. When an ingress of coronavirus infection in the background of intensive production of inflammatory inducers comes with decreased levels of type I interferon that cause loss of protective abilities of the body against the background of the destruction of its own tissues. Herd immunity development via vaccination increases the proportion of people with protective immunity against SARS-CoV-2 is an important factor in stopping the spread of the infection. However, during the first days after vaccination, patients remain susceptible to possible infection. A promising prophylactic agent is interferon-containing drugs widely used in Russia and CIS countries for the prevention and treatment of viral infectious diseases, in particular SARS and influenza. Our study showed that intranasal recombinant IFN α -2b has clinical and immunological efficacy after two courses of the drug (within 5 days after V1 and after V2 vaccination with the EpiVacCorona vaccine).

Keywords: interferon, vaccination, SARS-CoV-2 coronavirus, immunity, pandemic, positivity index

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем современности. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 официально внесена в список опасных заболеваний [1, 2]. Ее распространение охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. как пандемическое [2]. В период с декабря 2021 г. по апрель 2022 г. во всем мире зарегистрировано повышение заболеваемости этой инфекцией, которое достигло пика в январе 2022 г. (около 3 835 853 случаев на 21 января 2022 г.). В РФ в данный период наиболее значительное повышение заболеваемости регистрировалось в феврале 2022 г. (до 202 211 новых случаев на 11 февраля 2022 г.) с уменьшением до 18 796 случаев на 1 апреля 2022 г. На 21.01.2023 г. общее число зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в РФ составило 21 882 414 [16].

К настоящему времени не сформировалось полное понимание взаимодействия возбудителя болезни — вируса SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus) и системы врожденного и адаптивного иммунитета организма-хозяина. Равным образом не существует единого и окончательно одобренного способа иммунотерапии этой инфекции. В качестве основного фактора иммунопатогенеза COVID-19 в публикациях разных исследователей рассма-

тривается дисбаланс иммунного ответа по отношению к возбудителю с недостаточным синтезом интерферонов (IFN) в начальном периоде болезни [1, 2, 6, 7].

Продемонстрировано, что внедрение SARS-CoV-2 обуславливает гиперактивацию провоспалительных факторов, повышение уровней экспрессии генов сигнальных белков с их каскадной гиперпродукцией. Активация рецепторов врожденного иммунитета инициирует каскад сигнальных путей с выработкой провоспалительных цитокинов. При инфицировании коронавирусами на фоне интенсивного образования индукторов воспаления происходит снижение уровней IFN I типа, что приводит к снижению защитных способностей организма на фоне деструкции собственных тканей [12, 14].

Сегодня научное сообщество постепенно начинает склоняться к представлению о том, что интерферонотерапия может быть наиболее эффективной при условии раннего назначения (в первые 5 дней поступления пациента) для комплексного лечения легкого и среднетяжелого течения COVID-19 с целью ускорения элиминации инфекционного агента, предотвращения осложнений и снижения смертности непосредственно от заболевания [1, 12].

Поскольку на данный момент не существует эффективного лечения от COVID-19, актуальной является разработка вакцин для предотвращения инфекции. Целью большинства вакцин является

индукция выработки широко нейтрализующих антител против SARS-CoV-2, способных взаимодействовать с вновь появляющимися штаммами коронавируса. Появление новых геновариантов коронавируса и широкий круг их хозяев, вероятно, связаны с более высокой частотой генетических рекомбинаций и мутаций в области RBD гена S, а также высокой частотой ошибок при репликации вируса по сравнению с другими РНК-содержащими вирусами [7, 10].

Формирование коллективного иммунитета в результате проведения активной вакцинальной компании с повышением доли лиц с протективным иммунитетом против коронавируса SARS-CoV-2 является важным фактором, позволяющим остановить распространение инфекционного процесса. Однако при проведении вакцинации в первые дни после применения любых вакцин, когда еще не успели выработаться защитные антитела, вакцинированные становятся восприимчивыми к возможному заражению. Вероятно, применение в этот период препаратов интерферона может защитить пациентов и сделать процесс вакцинации более эффективным.

Целью нашего исследования является изучение влияния рекомбинантного IFN α -2b человека (интраназальный препарат «Гриппферон», содержащий 3000 МЕ IFN α -2b) на заболеваемость в поствакцинальный период и на формирование противовирусного гуморального иммунитета при вакцинации пациентов против новой коронавирусной инфекции (НКВИ).

Материалы и методы

Всего было обследовано 816 человек в возрасте от 18 до 85 лет (женщины – 65%, мужчины – 45%). В качестве вакцины использован препарат «ЭпиВакКорона» производства НПО «Вектор» Роспотребнадзора (Новосибирск), который вводился пациентам согласно инструкции производителя. Вакцину вводили двукратно, внутримышечно с интервалом не менее 14-21 дня, в дозе 0,5 мл, в верхнюю треть наружной поверхности плеча - в область дельтовидной мышцы.

Были выделены следующие группы:

– 1-я группа – лица, привитые против НКВИ, получавшие препарат «Гриппферон» в виде назальных капель по 3 капли в каждый носовой ход (разовая доза – 3000 МЕ) 2 раза в день в течение 5 дней после каждого этапа вакцинации (614 человек, средний возраст 48 ± 17 лет).

– 2-я группа – лица, привитые против НКВИ, не получавшие препарат «Гриппферон» в поствакцинальном периоде (202 человека, средний возраст 47 ± 17 лет);

В обеих группах оценивались уровни антител и заболеваемость в поствакцинальный период.

Всем вакцинированным было проведено расширенное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мазок методом ПЦР на новую коронавирусную инфекцию из носоглотки, определение количественных антител к N-белку SARS-CoV-2 и качественных антител IgG к белкам SARS-CoV-2.

Для определения уровня антител были использованы следующие тест-системы:

– Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-ИФА-Вектор».

– «Набор реагентов для иммуноферментного количественного определения антител человека класса IgG к N-белку SARS-CoV-2 (N-CoV-2-IgG PS – НИИ им. Пастера),

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе IBM SPSS Statistics 26.

Результаты и обсуждение

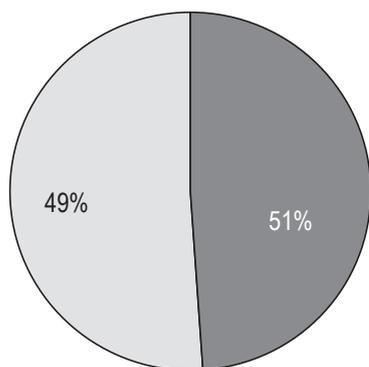
Вакцинопрофилактика людей с хронической патологией в настоящее время имеет важное значение. Профилактические прививки не только способствуют формированию у этого уязвимого контингента специфического иммунитета к иммуноуправляемым инфекциям, но и активируют систему врожденного иммунитета для защиты от новых, пока недостаточно изученных инфекционных заболеваний [3]. В рамках нашего исследования были привиты 49% лиц, страдающих хроническими заболеваниями (рис. 1). Патологических прививочных реакций и нежелательных явлений у вакцинированных зарегистрировано не было.

Среди привитых, страдающих хронической патологией, наибольшее количество составили пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нервной системы и опорно-двигательного аппарата – 56%. Из общего количества привитых аллергическими заболеваниями страдали 22%, пациенты с онкопатологией – 9%, с аутоиммунными заболеваниями – 13% (рис. 2).

Анализ количества заболевших новой коронавирусной инфекцией пациентов, имеющих только одну вакцинацию (V1) «ЭпиВакКорона», показал, что в 1-й группе (привитые против НКВИ, получавшие препарат «Гриппферон») заболело 130 пациентов (21,1%), во 2-й группе (привитые против НКВИ, не получавшие препарат «Гриппферон») – 38 человек (18,8%) (табл. 1).

Течение новой коронавирусной инфекции по степени тяжести у заболевших, имеющих только одну вакцинацию, в группах статистически

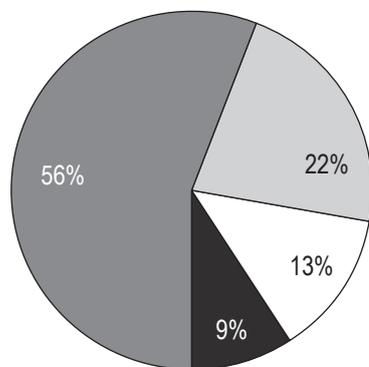
достоверно не отличалось. Таким образом, на данном этапе проведенных исследований можно предположить, что применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в виде назальных капель 2 раза в день в течение 5 дней у пациентов, получивших только одну вакцинацию (V1) против коронавирусной инфекции вакциной «ЭпиваКорона», достоверно значимой



- Лица без хронических заболеваний
Vaccinated without chronic diseases
- Лица с хроническими заболеваниями
Vaccinated with chronic diseases

Рисунок 1. Привитые вакциной «ЭпиВакКорона»

Figure 1. Vaccinated with EpiVacCorona vaccine



- Лица с аллергическими заболеваниями
Vaccinated with allergic diseases
- Лица с аутоиммунными заболеваниями
Vaccinated with autoimmune diseases
- Лица с онкологическими заболеваниями
Vaccinated with oncological diseases
- Лица с прочими заболеваниями
Vaccinated with other diseases

Рисунок 2. Распределение хронических заболеваний в группе привитых, страдающих хроническими заболеваниями

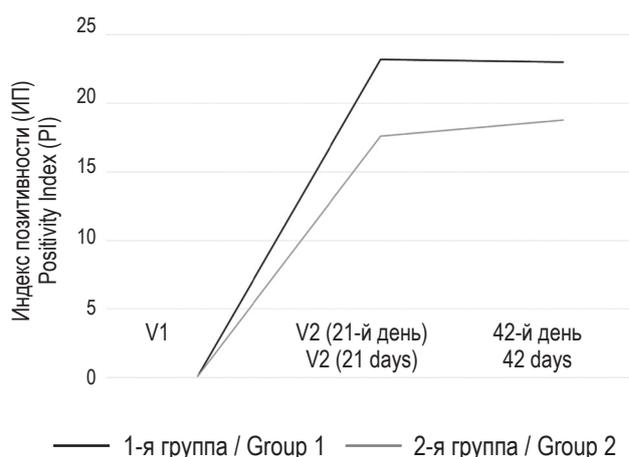
Figure 2. Distribution of chronic diseases in the group of vaccinated people suffering from chronic diseases

клинико-иммунологической эффективности не показало (табл. 2).

Нами также было проанализировано количество заболевших пациентов с новой коронавирусной инфекцией в обеих группах после проведения второй вакцинации вакциной «ЭпиВакКорона» в период с 21-го по 63-й день наблюдения. При проведении анализа было выявлено, что процент заболевших новой коронавирусной инфекцией во 2-й группе был достоверно выше в сравнении с показателем в первой группе, что позволило предположить эффективность применения IFN α -2b человеческого рекомбинантного («Гриппферон») после второго курса в виде назальных капель в поствакцинальный период после проведения V2 «ЭпиВакКорона» (табл. 3).

Анализ уровня иммуноглобулина-G к белкам SARS-CoV-2 показал, что индекс позитивности (ИП) у пациентов в 1-й группе на 21-й день (ИП = 23,2) после проведения V1 был выше в сравнении с показателем у пациентов 2-й группы (ИП = 17,6). Также отмечалось статистически достоверное различие в уровне ИП в группах на 42-й день. У пациентов, которые получили две вакцинации (V1+V2), ИП в 1-й группе был достоверно выше (ИП = 23,0) в сравнении с показателем во 2-й группе (ИП = 18,8) (рис. 3).

Наряду с растущим интересом к вакцинации, большое значение приобретают вопросы, связанные с формированием коллективного иммунитета. По своему происхождению коллективный иммунитет может иметь естественную или искусственную природу. В первом случае он формируется в результате естественного распространения возбудителя (в случае с COVID-19 это



* U-критерий Манна-Уитни / U Mann-Whitney Criterion

Рисунок 3. Уровень IgG-антител к SARS-CoV-2, заболевших после V2 «ЭпиВакКорона»

Figure 3. Level of IgG antibodies to the SARS-CoV-2, who became ill after V2 EpiVacCorona

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВО ЗАБОЛЕВШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ V1 «ЭпиВакКороны»
TABLE 1. THE NUMBER OF CASES OF CORONAVIRUS INFECTION AFTER THE V1 EpiVacCorona

| Группа Group | Всего привито Group of total vaccinated | Количество заболевших вакцинированных Number of sick vaccinated | % |
|---|--|--|-------|
| 1-я группа Group 1 (n = 614) | 614 | 130 | 21,1 |
| 2-я группа Group 2 (n = 202) | 202 | 38 | 18,8 |
| р | | | < 0,5 |

ТАБЛИЦА 2. АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ЗАБОЛЕВШИХ ПОСЛЕ V1 «ЭпиВакКороны»

TABLE 2. ANALYSIS OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WHO BECAME ILL AFTER V1 EpiVacCorona

| Группа Group | Всего заболевших Total cases (n) | Легкая степень тяжести Mild severity (n, %) | Средняя степень тяжести Moderate severity (n, %) | Тяжелая степень тяжести Severe severity (n, %) |
|---|-------------------------------------|---|---|---|
| 1-я группа Group 1 (n = 614) | 130 | 94 (72%) | 27 (20,7%) | 9 (6,9%) |
| 2-я группа Group 2 (n = 202) | 38 | 27 (71,6%) | 9 (23,6%) | 2 (5,2%) |
| р | | < 0,8 | < 0,8 | < 0,9 |

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВО ЗАБОЛЕВШИХ ПОСЛЕ V2 «ЭпиВакКороны»

TABLE 3. NUMBER OF SICK CASES AFTER V2 EpiVacCorona

| Группа Group | Всего привито V2 Total vaccinated V2 | Всего заболело после V2 Total sick after V2 | % |
|---|---|---|--------|
| 1-я группа Group 1 (n = 614) | 484 | 6 | 1,2 |
| 2-я группа Group 2 (n = 202) | 164 | 7 | 4,2 |
| р | | | < 0,01 |

SARS-CoV-2) в популяции восприимчивых индивидуумов, во втором – в результате применения специфических вакцин [5]. Впервые на территории Российской Федерации в национальном масштабе проведено поперечное исследование серопревалентности к Nc SARS-CoV-2. Общий уровень сероконверсии варьировал в пределах 19,5 (10,0-25,6) % [7].

Полноценный иммунный ответ на введение вакцины формируется 21-42 дня, поэтому после вакцинации в течение этого периода необходимо соблюдать все меры предосторожности, чтобы не заразиться коронавирусной инфекцией. Люди постоянно заражаются различными микроорганизмами, обитающими в дыхательных путях. Особенно опасны смешанные инфекции,

которые, как правило, утяжеляют течение заболевания и препятствуют эффективному эпидемическому контролю за респираторными инфекциями. В контексте SARS-CoV-2 во время пандемии COVID-19 люди могут быть коинфицированы вирусом гриппа; вирусом, вызывающим ОРВИ; другими, не респираторными патогенами (бактериями, грибами и микоплазмами). Каждый из этих вариантов может осложнить течение и лечение COVID-19 [10].

Перспективным профилактическим средством являются интерферон-содержащие препараты, широко применяемые в России и странах СНГ для профилактики и лечения вирусных инфекционных заболеваний, в частности ОРВИ и гриппа. В нашем исследовании показано, что интраназальный рекомбинантный IFN α -2b обладает клинико-иммунологической эффективностью при двукратном введении препарата (в течение 5 дней после V1 и после V2 вакцинации вакциной «ЭпиВакКорона»). Кроме того, применение интраназального интерферона вызвало увеличение титров противовирусных антител, что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата в целом на вакцинальный процесс. Вероятно, применение интраназального интерферона увеличивает эффективность вакцинации против коронавируса SARS-CoV-2. Эффективность препаратов рекомбинантного интерферона также продемонстрирована в других исследованиях для лечения больных с НКИ [10]. Рекомбинантный IFN α -2b, применяемый в лекарственной форме «суппозитории – ректальные», в концентрациях 800, 400, 200, 100 и 50 МЕ/мл показал высокую биологическую активность, выражающуюся в ингибировании ре-

пликации штамма SARS-CoV-2 в обеих заражающих дозах как при оценке через 24 ч, так и через 48 ч после инфицирования клеток. «Профилактическая» схема применения была более эффективной в сравнении с «терапевтической». Также показано, что IFN α -2b способен ингибировать *in vitro* репликацию генотипически близкого к SARS-CoV-2 коронавируса SARS-CoV [10].

Заключение

1. Полученные первые результаты исследования, при проведении анализа местного применения IFN α -2b человеческого рекомбинантного («Гриппферон») в виде назальных капель указывают на то, что клинико-иммунологическая эффективность препарата отмечается при двукратном курсе препарата (в течение 5 дней после V1 и после V2 вакцинации вакциной «ЭпиВакКорона»).

2. Анализ уровня IgG-антител к белкам SARS-CoV-2 на 21-й и 42-й дни показал, что индекс позитивности у лиц, получивших IFN α -2b человеческий рекомбинантный в виде назальных капель был статистически достоверно выше в сравнении с показателями в группе привитых, не получивших интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный.

3. Выявленные различия в уровнях ИП позволяют предположить, что для дальнейшего анализа и прогнозирования течения поствакцинального периода у пациентов необходимо более глубокое иммунологическое исследование, включающее определение местной продукции иммуноглобулинов в носоглотке, включая секреторные антитела и анализ местного цитокинового профиля.

Список литературы / References

1. Исакова-Сивак И.Н., Руденко Л.Г., Бартов М.С., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Противовирусная активность препарата Виферон в форме суппозиторий ректальных *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет, 2022, Т. 12, № 1. С. 142-148 [Isakova-Sivak I.N., Rudenko L.G., Bartov M.S., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V. Antiviral activity of the drug Viferon in the form of rectal suppositories *in vitro* against SARS-CoV-2. *Infektsia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 1, pp. 142-148 (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IVA-1708.
2. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Григорьева Е.П., Ксенафонтов А.Д., Аль Фаррух М., Руденко Л.Г. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 6. С. 1009-1019 [Kiseleva, I.V., Larionova N.V., Grigorieva E.P., Ksenafontov A.D., Al Farrukh M., Rudenko L.G. Features of the circulation of respiratory viruses in pre- and pandemic influenza and COVID-19 periods. *Infektsia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 6, pp. 1009-1019 (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-SFO-1662.
3. Костинов М.П., Харсева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Вакцинация людей с хронической патологией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2021. Т. 10, № 2. С. 99–108. [Kostinov M.P., Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Vaccination of people with chronic pathology. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*, 2021. Vol. 10, no. 2, pp. 99-108 (In Russ.)]

4. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Усова С.В., Даниленко Е.Д., Нечаева Е.А., Пьянков О.В., Пьянкова О.Г., Гудымо А.С., Боднев С.А., Онхонова Г.С., Слепцова Е.С., Кузубов В.И., Рындюк Н.Н., Гинько З.И., Петров В.Н., Моисеева А.А., Торжкова П.Ю., Пьянков С.А., Трегубчак Т.В., Антонен Д.В., Гаврилова Е.В., Максютов Р.А. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II) // *Инфекция и иммунитет*, 2021. Т. 11, № 2. С. 283–296. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., Danilenko E.D., Nechaeva E.A., Pyankov O.V., Pyankova O.G., Gudymo A.S., Bodnev S.A., Onkhonova G.S., Sleptsova E.S., Kuzubov V.I., Ryndyuk N.N., Ginko Z.I., Petrov V.N., Moiseeva A.A., Torzhkova P.Yu., Pyankov S.A., Tregubchak T.V., Antonets D.V., Gavrilo E.V., Maksyutov R.A. A simple blind placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the EpiVacCorona vaccine for the prevention of COVID-19 on volunteers aged 18-60 years (phase I–II). *Infektsia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021. Vol. 11, no. 2, pp. 283-296. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699.
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В., Зайцева Н.С., Любимов Д.С., Закурская В.Я., Тотолян Арег А. Фенотипы поствакцинального иммунитета при использовании вакцины «ЭпиВакКорона» у лиц, перенесших COVID-19 // *Медицинская иммунология*, 2022. Т. 24, № 2. С. 367–378. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V., Zaitseva N.S., Lyubimov D.S., Zakurskaya V.Ya., Totolyan Areg A. Phenotypes of post-vaccination immunity when using the EpiVacCorona vaccine in people who have undergone COVID-19. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 367-378. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PVI-2457.
6. Beilharz M.W., Cummins M.J., Bennett A.L., Cummins J.M. Oromucosal administration of interferon to humans. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, Vol. 3, no. 2, pp. 323–344.
7. Gao L., Yu S., Chen Q., Duan Z., Zhou J., Mao C., Yu D., Zhu W., Nie J., Hou Y. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*, 2010, Vol. 28, no. 28, pp. 4445–4451.
8. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.*, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 69–71.
9. Chinazzi M., Davis J.T., Ajelli M., Gioannini C., Litvinova M., Merler S., Pastore Y., Piontti A., Mu K., Rossi L., Sun K., Viboud C., Xiong X., Yu H., Halloran M.E., Longini I.M. Jr, Vespignani A. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, 2020, Vol. 368, no. 6489, pp. 395–400.
10. Cui X., Wang Y., Zhai J., Xue M., Zheng C., Yu L. Future trajectory of SARS-CoV-2: Constant spillover back and forth between. *Virus Res.*, 2023, 328, 199075. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199075.
11. Hung I.F.N., Lung K.C., Tso E.Y.K., Liu R., Chung T.W.H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-S., Law W.-L., Lung D.C., Sin S., Yeung P., Yip C.C.-Y., Zhang R.R., Fung A.Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.C.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-C., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J.F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.C.-C., Que T.-L., Lau C.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10238, pp. 1695–1704.
12. Li Q., Wang J., Tang Y., Lu H. Next-generation COVID-19 vaccines: Opportunities for vaccine development and challenges in tackling COVID-19. *Drug Discov. Ther.*, 2021, Vol. 15, no. 3, pp. 118–123.
13. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., Rajsbaum R., Menachery V.D. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.*, 2020, Vol. 94, no. 23, pp. 1410–1420.
14. 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, pp. 870–878.
15. Randolph H.E., Barreiro L.B. Herd immunity: understanding COVID-19. *Immunity*, 2020, Vol. 52, no. 5, pp. 737–741.
16. Thoms M., Buschauer R., Ameisemeier M., Koepke L., Denk T., Hirschenberger M., Kratzat H., Hayn M., Mackens-Kiani T., Cheng J., Straub J.H., Stürzel C.M., Fröhlich T., Berninghausen O., Becker T., Kirchhoff F., Sparrer K.M.J., Beckmann R. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6508, pp. 1249–1255.
17. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., Qiu F., Wang X., Zou X., Wan D., Qian X., Wang S., Guo Y., Yu H., Cui M., Tong G., Xu Y., Zheng Z., Lu Y., Hong P. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*, 2020, Vol. 28, no. 3, pp. 455–464.

Авторы:

Савин Т.В. — врач — аллерголог-иммунолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тюрина Т.О. — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Миличкина А.М. — к.м.н., главный врач ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Дрозд И.В. — к.б.н., заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией (ЦКДЛ) ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Кузнецова Р.Н. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Savin T.V., Allergologist-Immunologist, Saint Petersburg Pasteur Institute; Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tyurina T.O., Student, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Milichkina A.M., PhD (Medicine), Head Physician, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Drozhd I.V., PhD (Biology), Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Kuznetsova R.N., PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Saint Petersburg Pasteur Institute; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Leading Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation