

УДК 616.921.5-036.11:616.21-002-056.43]-08  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-48-59>

## Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом: проспективное когортное клинико-иммунологическое исследование

Калюжин О.В.<sup>1</sup>, Понежева Л.О.<sup>1</sup>, Турапова А.Н.<sup>2</sup>, Нуртазина А.Ю.<sup>1</sup>, Быков А.С.<sup>1</sup>, Караулов А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт (ЦНИИ) эпидемиологии

Россия, 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – сравнить клиническую эффективность и влияние на выработку и рецепцию интерферонов (ИФН) препаратов с иммуноопосредованным противовирусным действием, потенцирующих иммунный ответ 1-го типа (Т1), в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) у пациентов с аллергическим ринитом.

**Материалы и методы.** Больные ОРИ ( $n = 146$ ) с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии распределены на четыре когорты. Помимо симптоматической терапии пациенты получали либо 2 000 МЕ ИФН- $\gamma$  в каждый носовой ход 5 раз/сут; либо ректальные свечи, содержащие  $10^6$  МЕ ИФН- $\alpha 2b$  и антиоксиданты (АО), 2 раза/сут и гель с ИФН- $\alpha 2b$  и АО интраназально 3 раза/сут; либо 400 мг пидотимода *per os* 2 раза/сут; либо 125 мг тилорона *per os* в 1, 2, 4 и 6-е сут. Выраженность клинических проявлений ОРИ определяли ежедневно по сумме 10-балльных оценок 15 симптомов. Концентрации ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови и способность клеток крови вырабатывать эти цитокины *ex vivo* спонтанно и при стимуляции вирусом болезни Ньюкасла или фитогемагглютинином изучали с помощью иммуноферментного анализа. Доли циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118) или  $\alpha$ -цепь рецептора ИФН- $\gamma$  (CD119), определяли методом проточной цитофлуориметрии.

**Результаты.** Симптомы ОРИ во всех когортах регрессировали в целом сходным образом. Однако пидотимод с 5-х сут лечения купировал симптомы эффективнее других препаратов, а на фоне приема тилорона регрессия проявлений ОРИ задерживалась в первые 2–3 сут, после чего симптомы быстро угасали. Обнаружено исходное снижение индуцированной продукции ИФН- $\gamma$  у пациентов, подлежащих лечению пидотимодом, и тенденция к уменьшению этого показателя в других когортах. После лечения индуцированная выработка ИФН- $\gamma$  во всех группах не отличалась от таковой у здоровых доноров. Не установлено существенной динамики и отличий между группами по долям CD118<sup>+</sup>- и CD119<sup>+</sup>-лимфоцитов, за исключением снижения количества CD118<sup>+</sup>-клеток на фоне приема тилорона. Лечение ИФН- $\alpha 2b$  с АО вызывало незначительную тенденцию к увеличению доли CD119<sup>+</sup>- и CD118<sup>+</sup>-лимфоцитов.

**Заключение.** Препараты, полярирующие иммунный ответ в направлении Т2→Т1, являются полезной опцией в лечении ОРИ у больных с аллергическим ринитом.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, интерферон гамма, интерферон альфа-2b, антиоксиданты, пидотимод, тилорон, рецепторы интерферонов, иммунный ответ 1-го типа

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Калюжин Олег Витальевич, e-mail: kalyuzhin@list.ru

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим ЦНИИ эпидемиологии (протокол № 79 от 15.12.2017).

**Для цитирования:** Калюжин О.В., Понежева Л.О., Турапова А.Н., Нуртазина А.Ю., Быков А.С., Караулов А.В. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом: проспективное когортное клинико-иммунологическое исследование. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):48–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-48-59>.

## Interferons alpha and gamma, pidotimod, and tilorone in the treatment of acute respiratory infections in patients with allergic rhinitis: a prospective, cohort clinical and immunological study

Kalyuzhin O.V.<sup>1</sup>, Ponezheva L.O.<sup>1</sup>, Turapova A.N.<sup>2</sup>, Nurtazina A.Yu.<sup>1</sup>, Bykov A.S.<sup>1</sup>, Karaulov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Central Research Institute of Epidemiology  
3a, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To compare the clinical efficacy and influence on interferon (IFN) production / sensing of drugs with immune-mediated antiviral effects, which potentiate type 1 (T1) immune responses, in the treatment of acute respiratory infections (ARI) in patients with allergic rhinitis.

**Materials and methods.** 146 ARI patients with remission of seasonal allergic rhinitis were divided into 4 cohorts. In addition to symptomatic therapy, patients received either 2,000 IU of IFN $\gamma$  in each nasal passage 5 times a day; or rectal suppositories containing 10<sup>6</sup> IU of IFN- $\alpha$ 2b and antioxidants (AO) twice a day, and a gel with IFN- $\alpha$ 2b and AO intranasally 3 times a day; or 400 mg of pidotimod *per os* twice a day; or 125 mg of tilorone *per os* on days 1, 2, 4, and 6. The severity of ARI was determined daily as the sum of 10-point scores for 15 symptoms. Serum concentrations of IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$  and the ability of blood cells to produce these cytokines *ex vivo* spontaneously and upon stimulation with Newcastle disease virus or phytohemagglutinin were studied using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The proportions of circulating lymphocytes expressing type I IFN receptor subunit 2 (CD118) or IFN $\gamma$  receptor  $\alpha$ -chain (CD119) were determined by flow cytometry.

**Results.** ARI symptoms in all cohorts generally regressed in a similar way. However, from day 5 of the treatment, pidotimod relieved symptoms more effectively than other drugs. In patients treated with tilorone, the regression of ARI manifestations was delayed in the first two to three days, followed by rapid symptom reduction. An initial decrease in the induced production of IFN $\gamma$  was found in patients treated with pidotimod, and a tendency to a decrease in this parameter was noted in other cohorts. The induced production of IFN $\gamma$  after the treatment in all groups did not differ from that in healthy donors. No significant changes and differences in the proportions of CD118<sup>+</sup> and CD119<sup>+</sup> lymphocytes were found between the cohorts, except for a decrease in the number of CD118<sup>+</sup> cells after the treatment with tilorone. In patients treated with IFN- $\alpha$ 2b + AO, the proportions of CD119<sup>+</sup> and CD118<sup>+</sup> lymphocytes tended to increase slightly.

**Conclusion.** Drugs that promote the development of T1 over T2 immune responses are a useful option for treating ARI in patients with allergic rhinitis.

**Keywords:** acute respiratory infections, interferon gamma, interferon alpha-2b, antioxidants, pidotimod, tilorone, interferon receptors, type 1 immune responses

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local Ethics Committee at Central Research Institute of Epidemiology (Protocol No. 79 of 15.12.2017).

**For citation:** Kalyuzhin O.V., Ponezheva L.O., Turapova A.N., Nurtazina A.Yu., Bykov A.S., Karaulov A.V. Interferons alpha and gamma, pidotimod, and tilorone in the treatment of acute respiratory infections in patients with allergic rhinitis: a prospective, cohort clinical and immunological study. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):48–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-48-59>.

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) во многом остается объектом дискуссий ученых и врачей. Подавляющее большинство используемых и разрабатываемых этиотропных и патогенетических лекарственных средств в этом плане далеки от статуса «золотого стандарта», особенно когда речь идет о терапии ОРВИ у больных сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей. Аллергические болезни и респираторные инфекции имеют ряд общих и (или) взаимопотенцирующих звеньев патогенеза. Гистамин, лейкотриены, простагландины, многие цитокины и хемокины являются медиаторами как аллергического, так и инфекционного воспаления [1–5].

Развитие аллергического ринита и наиболее распространенных фенотипов других аллергических заболеваний дыхательных путей связано с преобладанием второго типа (Т2) иммунного ответа [6, 7]. Вместе с тем риновирус человека, респираторно-синциальный вирус (РСВ) и некоторые другие возбудители ОРВИ являются Т2-поляризаторами иммунных реакций [8, 9]. Риновирусы человека серотипов А и В используют для входа в клетку молекулу адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [10], повышение экспрессии которой является важным звеном патогенеза респираторных аллергических заболеваний [11, 12]. Кроме того, риновирусы сами усиливают экспрессию ICAM-1 [13]. Это далеко не полный перечень механизмов, за счет которых респираторные вирусы могут провоцировать или усугублять аллергическое воспаление, а аллергическое заболевание дыхательных путей – облегчать инфицирование и создавать условия для более тяжелого или атипичного течения ОРВИ [14]. У больных аллергическим ринитом в стадии ремиссии сохраняются минимальные признаки персистирующего Т2-воспаления, что делает их более чувствительными к неспецифическим раздражителям [15] и *a priori* должно отражаться на характере течения ОРВИ.

Цель работы – сравнить клиническую эффективность и влияние на показатели выработки и рецепции интерферонов (ИФН) I и II типов нескольких иммуностимуляторов и препаратов с иммуноопосре-

дованным противовирусным действием, зарегистрированных в России, в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии.

Выбор препаратов как объектов настоящего исследования был основан на их доказанной или предполагаемой способности переключать баланс преобладающего иммунного ответа: Т2→Т1. Интерферон  $\gamma$  в лекарственной форме для назального применения выбран как ключевой медиатор Т1-иммунных реакций и стимулятор клеточной противовирусной защиты [16]. ИФН- $\alpha 2b$  в топической и ректальной формах, дополнительно включающих антиоксиданты, привлек внимание не только как важнейший фактор врожденного противовирусного иммунитета, но и как молекула, потенцирующая выработку ИФН- $\gamma$  и подавляющая продукцию Т2-цитокинов [17, 18].

Доказана эффективность пидотимода в предотвращении респираторных инфекций [19], в том числе у больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей [20]. Этот синтетический дипептид стимулировал Т-клеточные иммунные реакции, подавлял Т2-воспаление и увеличивал соотношение ИФН- $\gamma$ /интерлейкин-4 в сыворотке крови пациентов с респираторной аллергией [21, 22].

Более 50 лет известна способность тилорона индуцировать выработку ИФН I типа [23]. Относительно недавно доказано, что этот препарат усиливает (модулирует) выработку ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\lambda$  и некоторых других цитокинов у интактных животных и в условиях экспериментального гриппа *in vivo* [24, 25] и вызывает Т1-поляризацию иммунного ответа [26].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В осенне-зимние эпидемические сезоны 2016–2019 гг. на базах Городской поликлиники № 180 Департамента здравоохранения города Москвы, научно-консультативного клинико-диагностического центра и клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора под наблюдением находились 146 амбулаторных больных ОРИ с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии. Исследования

проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Критерии включения в исследование: клиническая картина ОРВИ не позднее 48 ч от появления первых симптомов; состояние на диспансерном учете по поводу сезонного аллергического ринита, верифицированного не менее 2 лет назад; стадия ремиссии аллергического ринита; уровень иммуноглобулинов E (IgE) в сыворотке крови не менее 100 МЕ/мл; возраст 18–65 лет; согласие на участие в научном исследовании и добровольное подписание информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в течение 1 мес до обращения; наличие осложнений ОРВИ на момент первичного визита; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, требующие приема лекарственных препаратов в период исследования; хроническая обструктивная болезнь легких; туберкулез; ВИЧ-инфекция; наркотическая зависимость; повышенная чувствительность к компонентам препаратов – объектов исследования.

Критерии исключения из исследования: проявившаяся в ходе исследования аллергическая или другая нежелательная реакция на исследуемые препараты; несоблюдение кратности и схемы приема препаратов; отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Из включенных в исследование пациентов сформированы четыре когорты (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование больных						
Показатель		Группы больных				Статистически значимые различия
		1	2	3	4	
Условный номер группы						
Вариант лечения		ИФН-γ	ИФН-α + АО	Пидотимод	Тилорон	
Число пациентов		60	27	28	31	–
Возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ; Min–Max)		29 (26–38; 19–58)	46 (40–50; 27–62)	44 (40–50; 27–62)	29 (27–39; 18–57)	*
Пол	Мужчины, n (%)	36 (60)	15 (56)	14 (50)	12 (39)	–
	Женщины, n (%)	24 (40)	12 (44)	14 (50)	19 (61)	–
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ; Min–Max)		6 (5–12; 2–25)	6 (4–9; 2–40)	10 (4–14; 1–24)	7 (2–5; 1–29)	–
Число лейкоцитов в крови, ×10 <sup>3</sup> /мкл, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ; Min–Max)		6,7 (4,9–9,1; 3,1–13,1)	6,4 (5–7,7; 3,4–13,9)	6,5 (5,8–8,1; 3,1–12,8)	7,1 (5,7–9,8; 4,3–16,7)	–
Доля лимфоцитов среди лейкоцитов крови, %, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ; Min–Max)		36 (30–40; 11–48)	37 (30–44; 17–64)	36 (29–38; 14–64)	36 (30–40; 11–48)	–
Концентрация IgE в сыворотке крови, МЕ/мл, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ; Min–Max)		297 (173–450; 102–822)	231 (159–417; 101–621)	218 (180–304; 100–598)	230 (185–394; 105–725)	–
Число пациентов с выявленными вирусными возбудителями ОРВИ, n (%)	Риновирусы	15 (25)	7 (26)	7 (25)	6 (19)	–
	Вирус гриппа А	19 (32)	10 (37)	9 (32)	10 (32)	–
	Вирус гриппа В	0	0	0	1 (3)	–
	Вирусы парагриппа 1–4	4 (7)	1 (4)	1 (4)	1 (3)	–
	РСВ	4 (7)	2 (7)	2 (7)	2 (6)	–
	Аденовирусы	5 (8)	2 (7)	1 (4)	4 (13)	–
	Коронавирусы	0	0	0	1 (1)	–
	Не выявлены	13 (22)	6 (22)	8 (29)	6 (19)	–

Примечание. РСВ – респираторно-синцитиальный вирус.

\*  $p_{1,2,3,4} < 0,001$  (критерий Краскела – Уоллиса);  $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,001$ ,  $p_{2,4} < 0,001$ ,  $p_{3,8} < 0,001$  (критерий Данна).

В 1-й когорте (группа «ИФН-γ») пациенты в составе комплексного лечения получали по 2 000 МЕ человеческого рекомбинантного ИФН-γ (НПП Фармаклон, Россия) в 2 каплях водного раствора в каждый носовой ход 5 раз/сут в течение 7 сут. Во

2-й когорте (группа «ИФН-α + антиоксиданты (АО)») больные получали ректальные свечи, содержащие 1 млн МЕ ИФН-α2b, 0,055 г альфа-токоферола ацетата и 0,0081 г аскорбиновой кислоты (Ферон, Россия), 2 раза/сут, а также полоску геля длиной 0,4–

0,5 см, 1 г которого содержал 36 000 МЕ ИФН- $\alpha$ 2b, 0,055 г альфа-токоферола ацетата, 0,00128 г бензойной кислоты и 0,001 г лимонной кислоты моногидрата (Ферон, Россия), 3 раза/сут в каждый носовой ход в течение 7 сут. В 3-й когорте (группа «Пидотимод») пациентам назначали пидотимод (Доппель Фармацеутици С.Р.Л., Италия) по 400 мг *per os* 2 раза/сут в течение 10 сут. В 4-й когорте (группа «Тилорон») больные получали тилорон (Нижфарм, Россия) по 125 мг *per os* в 1, 2, 4 и 6-е сут. Помимо указанных средств пациенты получали симптоматическое лечение (ирригационные процедуры, деконгестанты, парацетамол при температуре выше 38,5 °С).

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза болезни, объективный осмотр, общий анализ крови, определение уровня IgE в сыворотке крови, верификацию возбудителей респираторной инфекции, исследование системы интерферонов и их рецепторов, при необходимости инструментальные исследования (компьютерная томография пазух носа, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма). Взятие крови и образцов из носоглотки для лабораторных исследований проводили в первые 48 ч от дебюта заболевания до начала лечения и на 7-е сут лечения. Все пациенты находились под наблюдением до полного выздоровления.

Основным критерием сравнения эффективности разных вариантов лечения была регрессия клинических проявлений ОРВИ, общую выраженность которых определяли как сумму оценок по 10-балльной шкале каждого из указанных ниже симптомов. Гипертермию оценивали объективно: температура тела  $\geq 37$  °С – 1 балл; еще по 1 баллу за каждые дополнительные 0,2 °С повышения температуры; температура  $\geq 38,8$  °С – 10 баллов. Субъективно оценивали еще 14 симптомов: слабость, снижение аппетита, заложенность носа, выделения из носа, зуд в носу, першение в горле, боль в горле, охриплость, кашель, чихание, миалгия, головная боль, боль в груди, резь в глазах. Результаты оценки клинических проявлений ОРВИ фиксировали ежедневно в течение 7 сут в специально разработанном индивидуальном дневнике, в котором пациенты также должны были регистрировать возможные нежелательные явления.

Для идентификации возбудителей ОРВИ в мазке-соскобе из носоглотки использовали метод полимеразной цепной реакции с помощью диагностических тест-систем «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» и «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Общий анализ крови осуществляли с помощью гематологического

анализатора (Beckman-Coulter, США) с определением стандартного набора показателей.

Способность клеток крови вырабатывать ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  *ex vivo* при стимуляции штаммом Канзас вируса болезни Ньюкасла (ВБН) или фитогемагглютинином (ФГА) (ПанЭко, Россия), соответственно, а также без указанных стимулов проводили методом С.С. Григорян и соавт. [27], как описано ранее [28]. Концентрацию ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в надосадочной жидкости клеточных культур и сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуоферментного анализа, используя наборы eBioscience (США) с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм.

Определение доли циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН- $\alpha/\beta$  (CD118) и субъединицу-1 ( $\alpha$ -цепь) рецептора ИФН- $\gamma$  (CD119), в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на цитометре EPICS XL (Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов антител CD118-PE (Beckman Coulter, США), CD119-PE (eBioscience, США) и лизирующего раствора BD FACS (Becton Dickinson, США), как описано ранее [29]. В качестве условной нормы лабораторных показателей использованы данные исследований биологических образцов, взятых у 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с объединенной выборкой обследованных больных.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 18 (StatSoft Inc., США). Парные сравнения независимых и зависимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Для множественного сравнения независимых выборок по количественным показателям использовали критерии Краскела–Уоллиса и Данна. Независимые группы по номинальным признакам сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Все количественные данные в таблицах и на рисунке представлены как  $Me (Q_1-Q_3; Min-Max)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  – нижний квартиль,  $Q_3$  – верхний квартиль;  $Min$  – минимум,  $Max$  – максимум. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При  $0,05 \leq p < 0,1$  констатировали тенденцию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные когорты пациентов не различались по этиологии ОРВИ, длительности инфекции при обращении, уровню IgE в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов, числу лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Группы были

в целом сопоставимы по полу, небольшое преобладание женщин в когорте «Тилорон» не приводило к статистически значимым гендерным различиям между группами (см. табл. 1). Во всех когортах доминировала сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы как причина сезонного аллергического ринита, находящегося в стадии ремиссии в период исследования. Вместе с тем в группах «ИФН- $\alpha$ 2b + АО» и «Пидотимод» пациенты были старше, чем в когортах «ИФН- $\gamma$ » и «Тилорон». Также установлена межгрупповая гетерогенность по исходной выраженности клинических проявлений ОРВИ, обусловленная более высокой суммой баллов ключевых симптомов болезни в когорте пациентов, подлежащих лечению тилороном, в сравнении с группами больных, которым назначали ИФН- $\gamma$  и пидотимод (рис. 1). Большая сумма баллов в группе «Тилорон» была обусловлена главным образом высокой степенью миалгии, головной боли, снижения аппетита, слабости, рези в глазах. По другим симптомам ОРВИ группы существенно не различались.

Все включенные в исследование больные хорошо перенесли лечение. Ни одного случая нежелатель-

ных явлений не установлено. Выбывших (исключенных) из исследования пациентов не было.

Уже на 2-е сут лечения во всех группах наблюдали статистически значимое снижение суммы баллов клинических проявлений ОРВИ. Вместе с тем тяжесть болезни в когорте пациентов, получавших тилорон, в это время оставалась на более высоком уровне в сравнении с другими группами (рисунок, табл. 2).

Таблица 2 (приложение к рисунку)

Статистически значимые межгрупповые различия		
Срок исследования, сут	$p_{1,2,3,4}$ (критерий Краскела – Уоллиса)	Критерий Данна
1	0,008	$p_{1,4} = 0,039, p_{3,4} = 0,008$
2	0,001	$p_{1,4} = 0,047, p_{2,4} = 0,045, p_{3,4} = 0,001$
3	<0,001	$p_{2,4} = 0,032, p_{3,4} = 0,002$
5	<0,001	$p_{1,3} < 0,001, p_{1,4} = 0,002, p_{2,3} < 0,001$
7	<0,001	$p_{1,2} < 0,001, p_{1,3} < 0,001, p_{2,3} < 0,001, p_{3,4} < 0,001$

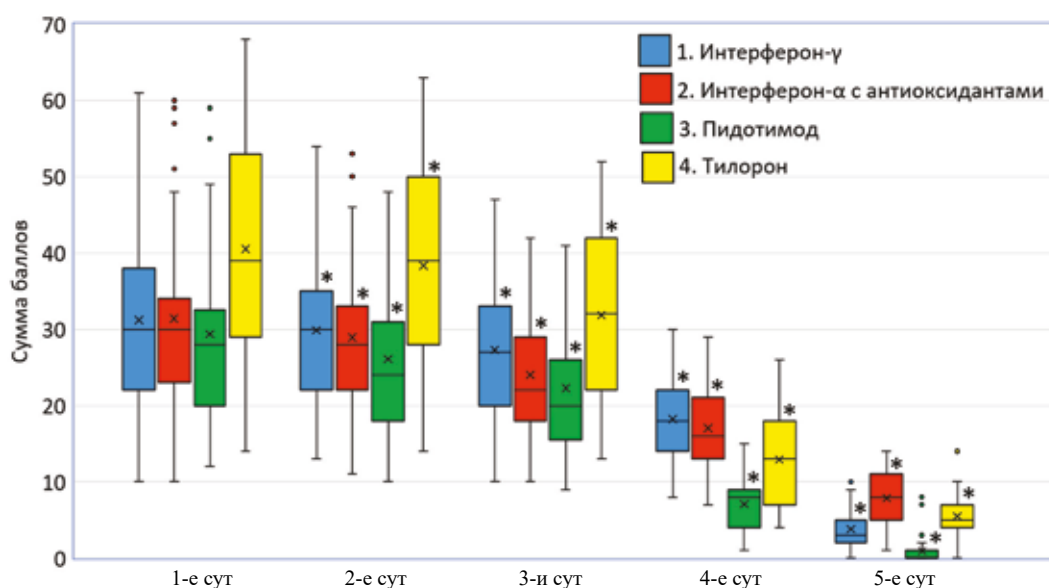


Рисунок. Динамика регрессии клинических проявлений ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, получавших разные варианты противовирусной терапии:  $\times$  – средние, точки – выбросы,  $Me (Q_1-Q_3; Min-Max)$ . \*  $p < 0,01$  в сравнении с показателями в первый день исследования (критерий Вилкоксона).

В дальнейшем основные симптомы заболевания в совокупности неуклонно регрессировали примерно с одинаковой скоростью на фоне всех вариантов лечения. На 5-е сут исследования сумма клинических баллов у больных в группе «Тилорон» была ниже, чем таковая в когорте «ИФН- $\gamma$ », а группа «Пидотимод» выходила в лидеры по скорости регрессии ос-

новных симптомов ОРВИ. К 7-м сут лечения на фоне применения пидотимода сумма баллов стремилась к 0 и была статистически значимо ниже, чем в каждой из других трех групп, в которых, несмотря на стремительное снижение выраженности симптомов, остаточные проявления ОРВИ все же сохранялись более явно (см. рис.).



Поскольку фармакологическая активность всех исследуемых препаратов в значительной степени связана с сигналами ИФН I и II типов, мы изучили, как в результате разных вариантов лечения изменялись концентрации ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови, способность клеток крови вырабатывать эти цитокины *ex vivo*, а также определили долю лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих рецепторы ИФН I и II типов.

Выявлена тенденция к повышению концентрации ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови большинства больных ОРИ до начала лечения, а в группе пациентов, подлежащих лечению ИФН- $\alpha$  с АО, – статистически значимое увеличение этого показателя в сравнении с таковым у здоровых доноров. Когорты больных были исходно неоднородны между собой по этому критерию за счет того, что уровень ИФН- $\alpha$  в группах «ИФН- $\gamma$ » и «Пидотимод» был ниже, чем в группе «ИФН- $\alpha$  + АО». После лечения концентрация ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови существенно снижалась у пациентов всех групп и варьировала в диапазоне, сходном с условной нормой (табл. 3).

Содержание ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в надосадочной жидкости нестимулированных культур клеток периферической крови в подавляющем большинстве (более 75%) случаев было ниже уровня детекции как у здоровых доноров, так и у больных ОРИ. Также чувствительности использованной тест-системы не хватило для выявления ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови более чем 80% больных и здоровых (данные не представлены).

ВБН-индуцированная продукция ИФН- $\alpha$  клетками крови *in vitro* в группах «ИФН- $\gamma$ », «ИФН- $\alpha$  + АО» и «Тилорон» была исходно выше, чем у здоровых доноров. В когорте «Пидотимод» наблюдали лишь тенденцию к увеличению этого показателя. Существенных межгрупповых различий до лечения не выявили. После лечения индуцированная выработка ИФН- $\alpha$  во всех группах снижалась, при этом была выше в группе «ИФН- $\gamma$ », чем в когорте «Тилорон», на уровне математически подтвержденной тенденции (см. табл. 3).

До лечения обнаружено снижение продукции ИФН- $\gamma$ , индуцированной ФГА, в группе «Пидотимод», и тенденция к уменьшению этого показателя в других когортах больных. После лечения индуцированная выработка ИФН- $\gamma$  увеличивалась до уровня, сходного с условной нормой, однако это повышение имело статистическую значимость только в группах «ИФН- $\alpha$  + АО» и «Пидотимод». Математически подтвержденных межгрупповых различий как до, так и после лечения не выявили (см. табл. 3).

Доля лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118), в периферической крови во всех группах больных исходно была выше условной нормы. После лечения в группе «Тилорон» наблюдали снижение этого показателя, который тем не менее оставался на уровне выше такового у здоровых доноров. В других когортах относительное количество CD118<sup>+</sup>-лимфоцитов не изменялось.

При определении доли лимфоцитов, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь рецептора ИФН- $\gamma$  (CD119), не установлено отличий ни между группами больных, ни между каждой из них и условной нормой. Также не выявлено значительной динамики во всех когортах. Вместе с тем отметим небольшой восходящий тренд (не достигающий уровня статистически подтвержденной тенденции) доли CD119<sup>+</sup>, а также CD118<sup>+</sup>-лимфоцитов в группе «ИФН- $\alpha$  + АО» (см. табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Более высокая исходная выраженность симптомов ОРИ в группе больных, получавших тилорон, затрудняет сравнение клинической эффективности этого препарата с таковой других вариантов лечения. Однако именно в группе «Тилорон» наблюдали задержку регрессии симптомов в первые 2–3 сут лечения, после чего клинические проявления ОРИ достаточно быстро угасали. Вероятно, это связано с тем, что тилорон при первом (1-е сут) и втором (2-е сут) приемах мог действовать как индуктор выработки не только ИФН всех типов, но и других, главным образом провоспалительных, цитокинов. Последующие дозы препарата, принятые на 4-е и 6-е сут, наоборот, могли вызывать временную гипореактивность клеток – продуцентов ИФН и провоспалительных цитокинов, что обеспечивало быстрое купирование симптомов, отражающих местный и системный воспалительный ответ. В целом особенности динамики клинических проявлений ОРИ на фоне приема тилорона подтверждают гипотезу о механизмах клинической эффективности тилорона, сформулированную ранее [30], и согласуются с результатами недавнего исследования противовирусной и цитокин-модулирующей активности этого препарата на модели гриппа *in vivo* [25].

Условное лидерство пидотимода в купировании симптомов ОРИ, проявившееся с 5-х сут исследования, можно отчасти связать с несколько меньшей исходной тяжестью заболевания в группе больных, получавших этот иммуностимулятор. Тем не менее факт высокой эффективности пидотимода интересен, потому что он по основным механизмам фармакологического действия существенно дальше от классических противовирусных средств, чем другие

Таблица 3

Изменение показателей выработки и рецепции ИФН I и II типов у больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом, получавших разные варианты лечения, Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ; Min-Max)		Срок исследования и вариант терапии										Статистическая значимость различий (парные сравнения)#			
		До лечения					После лечения							Статистическая значимость различий (множественные сравнения)#	
		ИФН-γ	ИФН-α + АО	Пидо-тимод	Тилорон	ИФН-γ	ИФН-α + АО	Пидо-тимод	Тилорон	ИФН-γ	ИФН-α + АО				
Показатель	Здоровые доноры (условная норма)	1	2	3	4	5	6	7	8	Критерий Краскела – Уоллиса	Критерий Данна	Критерий Вилкоксона			
Концентрация ИФН-α в сыворотке крови, пг/мл	0 (0-3,5; 0-19,2)	0 (0-6,6; 0-37,8)	6,8 (2,2-9,9; 0-18,1)*	1,5 (0-5,6; 0-32,5)	0 (0-6,5; 0-37,9)	0 (0-1; 0-16)	0 (0-2; 0-6)	0 (0-1,8; 0-12,6)	0 (0-1; 0-8)	$P_{1,2,3,4} = 0,019$	$P_{1,2} = 0,044$ ; $P_{2,3} = 0,066$	$P_{1,5} = 0,002$ ; $P_{2,6} < 0,001$ ; $P_{3,7} = 0,016$ ; $P_{4,8} = 0,023$			
Индукцированная ВБН продукция ИФН-α <i>in vitro</i> , пг/мл	171 (75-259; 20-310)	252 (129-446; 0-670)*	213 (111-398; 8-600)*	183 (124-335; 4-647)	199 (108-328; 0-600)*	159 (104-252; 20-475)	151 (74-242; 20-271)	114 (46-182; 0-287)	143 (79-190; 29-407)	$P_{5,6,7,8} = 0,099$	$P_{5,8} = 0,081$	$P_{1,5} < 0,001$ ; $P_{2,6} = 0,006$ ; $P_{3,7} = 0,004$ ; $P_{4,8} = 0,012$			
Индукцированная ФГА продукция ИФН-γ <i>in vitro</i> , пг/мл	150 (56-227; 6-416)	72 (21-172; 0-745)	48 (12-123; 0-879)	29 (16-82; 0-879)*	79 (27-173; 0-1369)	108 (22-188; 0-891)	174 (22-453; 0-1364)	158 (19-444; 0-1365)	129 (22-429; 0-1385)	–	–	$P_{2,6} = 0,03$ ; $P_{3,7} = 0,003$			
Доля CD118 <sup>+</sup> лимфоцитов в крови, %	76 (68-85; 60-92)	90 (83-92; 63-97)*	91 (88-93; 78-94)*	94 (84-95; 74-98)*	92 (88-93; 77-94)*	89 (83-93; 68-97)*	92 (89-93; 81-97)*	89 (86-92; 76-96)*	89 (82-92; 66-95)*	$P_{1,2,3,4} = 0,024$	$P_{1,3} = 0,015$	$P_{4,8} = 0,036$			
Доля CD119 <sup>+</sup> лимфоцитов в крови, %	85 (80-90; 61-96)	85 (80-90; 6-96)	83 (79-89; 43-96)	88 (85-94; 60-96)	85 (80-87; 72-94)	85 (80-91; 75-97)	86 (84-90; 80-93)	87 (80-90; 58-93)	84 (81-89; 69-95)	–	–	–			

Примечание. АО – антиоксиданты, ВБН – вирус болезни Ньюкасла, ФГА – фитогемагглютинин, # – величина *p* указана только в случаях, когда  $p < 0,1$ . \*  $p < 0,05$  в сравнении с показателями здоровых доноров (критерий Манна – Уитни).



препараты сравнения, использованные в настоящей работе. В отличие от пидотимода, тилорон, обладающий иммуноопосредованным противовирусным действием, а также ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha 2b$  с антиоксидантами, которые систематизируются по анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств как иммуностимуляторы, рассматриваются экспертами обычно в одном ряду с противовирусными препаратами прямого действия в контексте этиотропной терапии вирусных инфекций. Но именно пидотимод, эффективность которого в комплексном лечении аллергического ринита [31], астмы [22], а также в профилактике ОРВИ [19] была доказана ранее, в рамках настоящего исследования оказывал выраженный терапевтический эффект в острую фазу респираторной инфекции у аллергиков.

Вероятно, применение системно действующего иммуностимулятора, сдвигающего баланс преобладающего иммунного ответа в направлении  $T2 \rightarrow T1$ , была важнее в плане ускорения купирования симптомов ОРВИ для больных с сопутствующим аллергическим ринитом, чем использование препаратов с более выраженным противовирусным действием. Синтетический дипептид пидотимод, как и некоторые иммуномодуляторы бактериального происхождения, обладает иммунорегуляторным (противовоспалительным, или иммунодемпфирующим) действием [32]. В этой связи представляется перспективным продолжение исследований этого препарата не только как стимулятора противоинфекционной защиты, но и как средства комплексного лечения аллергического ринита и других заболеваний, сопровождающихся персистирующим воспалением в дыхательных путях.

В группах больных, получавших интраназально ИФН- $\gamma$  или комбинацию топической и ректальной лекарственных форм ИФН- $\alpha 2b$  с АО, наблюдали сходную динамику регрессии клинических проявлений ОРВИ. Этот результат любопытен, так как локально использованный ИФН- $\gamma$  – ключевой медиатор  $T1$ -ответа с провоспалительной активностью [33] – был сопоставим по клинической эффективности с комбинацией системной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$  – цитокина с более выраженным противовирусным действием и, кроме того, противовоспалительным потенциалом [34]. Это еще одно косвенное подтверждение большого значения  $T2 \rightarrow T1$ -поляризации иммунного ответа для регрессии клинических проявлений ОРВИ у больных с сопутствующим аллергическим ринитом.

После того, как ИФН- $\alpha 2$  или иной вид ИФН I типа связывает две субъединицы соответствующего рецептора на поверхности клетки-мишени и

инициирует биохимические каскады, направленные на защиту от вирусов, происходит интернализация комплекса «лиганд – рецептор» путем эндоцитоза. Этот комплекс, находясь в эндосоме, некоторое время продолжает оказывать биологические (антипролиферативные, иммуномодулирующие) эффекты и лишь затем подвергается лизосомальной деградации [35]. Однако сигналы, ведущие к выработке ИФН-стимулированных виростатических белков, посылаются главным образом через рецептор ИФН I типа при его локализации на поверхности клетки. Способность разных видов ИФН I типа увлекать рецептор внутрь клетки коррелирует со степенью аффинности лиганд-рецепторного взаимодействия [36]. ИФН- $\alpha 2$  характеризуется высоким сродством к рецептору ИФН I типа [37], уступая в этом плане только ИФН- $\beta$  [38].

Взаимодействие ИФН- $\gamma$  с рецептором в конечном итоге также приводит к интернализации и внутриклеточной деградации комплекса лиганд-рецептор [39]. ИФН- $\gamma$  снижает в клетках-мишенях экспрессию своего рецептора и по независимым от эндоцитоза механизмам [40]. ИФН I типа также способен подавлять экспрессию рецепторов ИФН- $\gamma$  как в результате блокировки транскрипции гена  $\alpha$ -цепи этого рецептора [41], так и вторично за счет стимуляции выработки ИФН- $\gamma$  [17], ведущей к упомянутым выше лиганд-индуцированным механизмам снижения чувствительности к ИФН- $\gamma$ .

Указанные особенности передачи сигналов ИФН I и II типов теоретически могли привести к тому, что на фоне применения системно действующего ИФН- $\alpha 2b$  временно снижалось бы число рецепторов обоих типов ИФН на плазмолемме разных клеток, в том числе циркулирующих лимфоцитов. Это могло бы снизить эффективность природных противовирусных механизмов, зависящих от ИФН I и II типов. Результаты настоящей работы дезавуируют такое предположение. Именно в когорте «ИФН- $\alpha$  + АО», но не в других группах, в последний день 7-суточного лечения выявлен восходящий тренд доли лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа и  $\alpha$ -цепь рецептора ИФН- $\gamma$ . Это можно объяснить рециркуляцией интернализированных рецепторов [39] и (или) наличием ранее неустановленных механизмов позитивной обратной связи, приводящих к восстановлению числа рецепторов после лиганд-индуцированного снижения их плотности на поверхности клеток-мишеней. Полученные результаты согласуются с данными о том, что именно ИФН- $\alpha 2b$ , но не ИФН- $\beta$ , стимулирует рециркуляцию интернализированной субъединицы-2 рецептора ИФН I типа на клеточную поверхность [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена в целом сходная клиническая эффективность ИФН- $\gamma$  в назальной форме, ИФН- $\alpha$  с АО в ректальной и назальной формах, пидотимода и тилорона в лечении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом. Результаты настоящей работы позволяют сделать вывод о том, что лекарственные средства, способные поляризовать иммунный ответ в направлении Т2 $\rightarrow$ Т1, являются полезной опцией для лечения ОРВИ у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей. В этом контексте выбор всех исследованных в настоящей работе препаратов следует признать обоснованным. Из полученных данных выкристаллизовывается рациональный вектор разработки новых эффективных средств для патогенетического (этиотропного) лечения ОРВИ у пациентов с респираторной аллергией – поиск природных и синтетических фармакологических веществ, обладающих одновременно противовоспалительными и Т1-поляризующими свойствами.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gentile D.A., Fireman P., Skoner D.P. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(3):270–274. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63529-6.
- Graham A.C., Temple R.M., Obar J.J. Mast cells and influenza a virus: association with allergic responses and beyond. *Front. Immunol.* 2015;6:238. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00238.
- Nijkamp F.P., Sitsen J.M. Leukotrienes, allergy and inflammation. *Pharm. Weekbl. Sci.* 1982;4(6):165–171. DOI: 10.1007/BF01959134.
- Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P., Cordero K., Doyle W.J. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(4):303–306. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62244-2.
- Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(5):986–1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2017;278(1):162–172. DOI: 10.1111/imr.12557.
- Scadding G.K., Scadding G.W. Innate and adaptive immunity: ILC2 and Th2 cells in upper and lower airway allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9(5):1851–1857. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.013.
- Norlander A.E., Peebles R.S. Jr. Innate type 2 responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses.* 2020;12(5):521. DOI: 10.3390/v12050521.
- Rajput C., Han M., Ishikawa T., Lei J., Goldsmith A.M., Jazaeri S. et al. Rhinovirus C infection induces type 2 innate lymphoid cell expansion and eosinophilic airway inflammation. *Front. Immunol.* 2021;12:649520. DOI: 10.3389/fimmu.2021.649520.
- Basnet S., Palmenberg A.C., Gern J.E. Rhinoviruses and their receptors. *Chest.* 2019;155(5):1018–1025. DOI: 10.1016/j.chest.2018.12.012.
- Wang S.Z., Ma F.M., Zhao J.D. Expressions of nuclear factor-kappa B p50 and p65 and their significance in the up-regulation of intercellular cell adhesion molecule-1 mRNA in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1329–1334. DOI: 10.1007/s00405-012-2136-y.
- Wegner C.D., Gundel R.H., Reilly P., Haynes N., Letts L.G., Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science.* 1990;247(4941):456–459. DOI: 10.1126/science.1967851.
- Papi A., Johnston S.L. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J. Biol. Chem.* 1999;274(14):9707–9720. DOI: 10.1074/jbc.274.14.9707.
- Zhou B., Niu W., Liu F., Yuan Y., Wang K., Zhang J. et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in pre-school-aged children. *Pediatr. Res.* 2021;90(1):223–231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.
- Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.* 2009;158(3):260–271. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x.
- Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004;75(2):163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252.
- Brinkmann V., Geiger T., Alkan S., Heusser C.H. Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 1993;178(5):1655–1663. DOI: 10.1084/jem.178.5.1655.
- Wenner C.A., Güler M.L., Macatonia S.E., O'Garra A., Murphy K.M. Roles of IFN-gamma and IFN-alpha in IL-12-induced T helper cell-1 development. *J. Immunol.* 1996;156(4):1442–1447.
- Niu H., Wang R., Jia Y.T., Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. Immunopharmacol.* 2019;67:35–45. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
- Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolaños Ancona J.C., Farfán Ale J.A. Pidotimod en infección respiratoria recurrente en el niño con rinitis alérgica, asma o ambos padecimientos [Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions]. *Rev. Alerg. Mex.* 2002;49(2):27–32. (In Span.).
- Ferrario B.E., Garuti S., Braido F., Canonica G.W. Pidotimod: the state of art. *Clin. Mol. Allergy.* 2015;13(1):8. DOI: 10.1186/s12948-015-0012-1.
- Manti S., Parisi G.F., Papale M., Leonardi S. Pidotimod in allergic diseases. *Minerva Pediatr.* 2020;72:358–363. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05967-8.
- Krueger R.E., Mayer G.D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. *Science.* 1970;169:1213–1214. DOI: 10.1126/science.169.3951.1213.
- Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В., Осипова Е.А., Бевз А.Ю., Простяков И.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2015;2:93–99.

25. Калюжин О.В., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Понежева Л.О., Караулов А.В. Влияние тилорона на динамику вирусной нагрузки и содержания интерферонов и интерлейкина-1 $\beta$  в лёгочной ткани и сыворотке крови мышей с экспериментальным гриппом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(6):724–728. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-6-724-728.
26. Понежева Л.О., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Григорян С.С., Чернышова А.И., Калюжин О.В. и др. Влияние тилорона на вирусную нагрузку и баланс цитокинов, отражающих 1-й и 2-й типы иммунного ответа, в легочной ткани мышей с экспериментальным гриппом. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (24–26 мая 2021 г.; Москва). М.: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2021:231.
27. Григорян С.С., Майоров И.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови. *Вопросы вирусологии*. 1988;4:433–436.
28. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Шувалов А.Н., Гусева Т.С., Паршина О.В. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- $\alpha 2b$  при острых респираторных инфекциях. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):48–54. DOI: 10.26442/terarkh201890114-54.
29. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В., Хохлова О.Н., Серебровская Л.В., Гусева Т.С. и др. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):14–20. DOI: 10.17116/terarkh201789114-20.
30. Калюжин О.В. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2013;10:43–48.
31. Brindisi G., Zicari A.M., Schiavi L., Gori A., Conte M.P., Marazzato M. et al. Efficacy of Pidotimod use in treating allergic rhinitis in a pediatric population. *Ital. J. Pediatr.* 2020;46(1):93. DOI: 10.1186/s13052-020-00859-8.
32. Feleszko W., Rossi G.A., Krenke R., Canonica G.W., Van Gerven L., Kalyuzhin O. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14(6):603–619. DOI: 10.1080/17476348.2020.1744436.
33. Mühl H., Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon-gamma. *Int. Immunopharmacol.* 2003;3(9):1247–1255. DOI: 10.1016/S1567-5769(03)00131-0.
34. Billiau A. Anti-inflammatory properties of type I interferons. *Antiviral. Res.* 2006;71(2-3):108–116. DOI: 10.1016/j.antiviral.2006.03.006.
35. Kumar K.G., Tang W., Ravindranath A.K., Clark W.A., Croze E., Fuchs S.Y. SCF(HOS) ubiquitin ligase mediates the ligand-induced down-regulation of the interferon-alpha receptor. *EMBO J.* 2003;22(20):5480–5490. DOI: 10.1093/emboj/cdg524.
36. Thomas C., Moraga I., Levin D., Krutzik P.O., Podoplelova Y., Trejo A. et al. Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons. *Cell.* 2011;146(4):621–32. DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.048.
37. Lavoie T.B., Kalie E., Crisafulli-Cabatu S., Abramovich R., DiGioia G., Moolchan K. et al. Binding and activity of all human alpha interferon subtypes. *Cytokine.* 2011;56(2):282–289. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.019.
38. Wilmes S., Beutel O., Li Z., Francois-Newton V., Richter C.P., Janning D. et al. Receptor dimerization dynamics as a regulatory valve for plasticity of type I interferon signaling. *J. Cell. Biol.* 2015;209(4):579–593. DOI: 10.1083/jcb.201412049.
39. Celada A., Schreiber R.D. Internalization and degradation of receptor-bound interferon-gamma by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling. *J. Immunol.* 1987;139(1):147–153.
40. Crisler W.J., Eshleman E.M., Lenz L.L. Ligand-induced IFN-NGR1 down-regulation calibrates myeloid cell IFN $\gamma$  responsiveness. *Life Sci. Alliance.* 2019;2(5):e201900447. DOI: 10.26508/lsa.201900447.
41. Rayamajhi M., Humann J., Penheiter K., Andreasen K., Lenz L.L. Induction of IFN- $\alpha$  enables *Listeria monocytogenes* to suppress macrophage activation by IFN- $\gamma$ . *J. Exp. Med.* 2010;207(2):327–337. DOI: 10.1084/jem.20091746.
42. Marijanovic Z., Ragimbeau J., van der Heyden J., Uzé G., Pellegrini S. Comparable potency of IFN $\alpha 2$  and IFN $\beta$  on immediate JAK/STAT activation but differential down-regulation of IFNAR2. *Biochem. J.* 2007;407(1):141–151. DOI: 10.1042/BJ20070605.

## Вклад авторов

Калюжин О.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Понежева Л.О., Турапова А.Н., Нуртазина А.Ю. – сбор данных для анализа, написание текста статьи. Быков А.С., Караулов А.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kalyuzhin@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

**Понежева Лиана Оскаровна** – аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, [ponejevaliana@gmail.com](mailto:ponejevaliana@gmail.com), <http://orcid.org/000-0001-9459-8143>

**Турапова Александра Николаевна** – мл. науч. сотрудник, клинический отдел инфекционной патологии, ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва, [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2893-0854>

**Нуртазина Асель Юсуповна** – канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, [asel26nurtazina@mail.ru](mailto:asel26nurtazina@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2337-3307>

**Быков Анатолий Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, [bykov\\_a\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:bykov_a_s@staff.sechenov.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8099-6201>

**Караулов Александр Викторович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, [drkaraulov@mail.ru](mailto:drkaraulov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

(✉) **Калюжин Олег Витальевич**, [kalyuzhin@list.ru](mailto:kalyuzhin@list.ru)

Поступила в редакцию 16.11.2021;  
одобрена после рецензирования 20.12.2021;  
принята к публикации 24.12.2021