

Противовирусная активность комбинации интерферона альфа-2b и таурина *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2

Н. П. КАРТАШОВА¹, А. В. ИВАНИНА¹, Е. А. ГЛУБКОВА¹,
И. Н. ФАЛЫНСКАЯ¹, А. А. ПОРОМОВ^{1,2}, *И. А. ЛЕНЕВА¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Antiviral Activity of Interferon Alpha-2b and Taurine Combination Against SARS-CoV-2 *in vitro*

NADEZHDA P. KARTASHOVA¹, ANNA V. IVANINA¹, EKATERINA A. GLUBKOVA¹,
IRINA N. FALYNSKOVA¹, ARTEM A. POROMOV^{1,2}, *IRINA A. LENEVA¹

¹ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² The Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Резюме

Интерфероны (ИФН) проявляют высокую противовирусную активность в отношении многих вирусов, в том числе коронавируса SARS-CoV-2. В РФ широко применяется комбинация ИФН-α2b и антиоксиданта таурина. Противовирусная активность данной комбинации в отношении SARS-CoV-2 ранее не изучалась. Цель исследования — изучение противовирусной активности лекарственных препаратов интерферона в комбинации с таурином и без него. Исследование включало последовательное изучение цитотоксичности и противовирусной активности готовых лекарственных форм препаратов ИФН-α2b, при хранении согласно инструкции при 2–8°C и после хранения в течение 1 мес. в условиях комнатной температуры (20–26°C) в предварительно вскрытом состоянии. Комбинация ИФН альфа-2b с таурином обладает более высокой противовирусной активностью по сравнению с монопрепаратом ИФН альфа-2b, больше чем на 25% при «низкой» множественности заражения и 85% — при высокой. Индекс селективности для комбинаций ИФН-α2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг/мл) и ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,8 мг/мл) составил более чем 600 ед., для препарата ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл) составил 200 ед. Противовирусная активность препаратов после одного месяца хранения при комнатной температуре не изменяется. По уровню токсичности комбинация интерферона с таурином при высоких концентрациях менее токсична, чем интерферон. Полученные результаты обосновывают применение комбинаций интерферона альфа-2b и таурина как для лечения, так и профилактики COVID-19.

Ключевые слова: вирусы; интерферон; противовирусная активность; токсичность

Для цитирования: Карташова Н. П., Иванина А. В., Глубкова Е. А., Фалынская И. Н., Поромов А. А., Ленева И. А. Противовирусная активность комбинации интерферона альфа-2b и таурина *in vitro* в отношении вируса SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 9–10: 35–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-35-41>.

Abstract

Interferons (IFN) have antiviral activity against many viruses, including SARS-CoV-2. A combination of IFN-α2b and the antioxidant taurine is widely used in the Russian Federation, and its antiviral activity has not been studied before. The aim of this study was to determine the antiviral activity of interferon drugs, in combination with taurine and without it. The study included cytotoxicity and antiviral activity assays of IFN-α2b preparations, when stored according to the instructions at 2–8°C, and after 1 month storage at the temperature of 20–26°C in a pre-opened state. The combination of IFN alpha-2b with taurine has a higher antiviral activity compared to IFN alpha-2b mono-preparation by more than 25% at a «low» and 85% at a «high» multiplicity of infection. Selectivity index for combinations of IFN-α2b (50,000 IU/dose) + taurine (1 mg/ml) and IFN-α2b (10,000 IU/ml) + taurine (0.8 mg/ml) was more than 600 units, whereas for the IFN-α2b (10,000 IU/ml) it was 200 units. Antiviral activity does not change after one month at room temperature. The combination of interferon with taurine at high concentrations was less toxic than interferon. The results obtained demonstrate practicability of interferon alpha-2b and taurine combination use for treatment and prevention of COVID-19.

Keywords: hydrogen peroxymonosulfate; ampicillin; spectrophotometry; voltammetry; redox titration

For citation: Kartashova N. P., Ivanina A. V., Glubkova E. A., Falynskova I. N., Poromov A. A., Leneva I. A. Antiviral activity of interferon alpha-2b and taurine combination of against SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 9–10: 35–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-35-41>.

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: Малый Казенный пер., д. 5а, НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, г. Москва, Россия, 105064. E-mail: wnyfd385@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 5 Maly Kazenny per., Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, 105064 Russia. E-mail: wnyfd385@yandex.ru

Введение

Поиск эффективных способов лечения и профилактики COVID-19 остаётся открытым, несмотря на более чем два года изучения как самого коронавируса SARS-CoV-2, так и разработки вакцин и лекарственных препаратов. Вакцинопрофилактика COVID-19, считавшаяся основным способом контроля заболеваемости, столкнулась с появлением новых вариантов вируса [1] и недоступностью вакцины для части населения Земли, что не позволяет обеспечить достаточный уровень охвата вакцинации. Кроме того, появление новых вариантов вируса SARS-CoV-2, способных уклоняться от постинфекционного и вакцинального иммунитета, и действия моноклональных антител, в сочетании с относительно коротким периодом сохранения иммунитета у многих реципиентов приводит к новым всплескам заболевания [1–3].

Поэтому, доступность эффективных и безопасных противовирусных препаратов для профилактики и лечения COVID-19 имеет решающее значение, однако этот вопрос остаётся открытым. В Российской Федерации в соответствии с рекомендациями Министерства Здравоохранения (версия 16 от 18.08.2022) в качестве этиотропной противовирусной терапии для лечения COVID-19 применяются: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, умифеновир и рекомбинантный интерферон альфа (ИФН- α). Однако последние клинические исследования не подтвердили влияние фавипиравира на прогрессирование COVID-19 и продолжительность выделения вируса [4]. По результатам исследования «SOLIDARITY», ВОЗ опубликовало условную рекомендацию против использования ремдесивира [5], а ряд препаратов, такие как гидроксихлорохин и ритонавир + лопинавир уже давно исключены из рекомендаций.

ИФН- α одним из первых был включен в рекомендации. В самых разных лекарственных формах ИФН- α в РФ и мировой практике используется для лечения вирусных инфекций, онкологических и других заболеваний. В РФ наиболее широко применяется ИФН- α для интраназального введения, применение которого с начала пандемии возросло более чем на 250% (по данным статистических отчётов ООО «АЛЬФА РЕСЕРЧ И МАРКЕТИНГ») и продолжает расти.

Важность интерферонов в реализации противовирусного ответа при COVID-19 неоднократно подчёркивалась во многих исследованиях. Результаты серии анализов, сделанных в разные периоды заболевания у людей, выявили чёткую зависимость продукции ИФН- α от тяжести течения болезни. У пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести наблюдался стабильный высокий уровень ИФН- α , у тяжёлых пациентов — высокий уровень ИФН- α с коротким периодом поддержа-

ния в крови, а у критических — низкий уровень или полное отсутствие ИФН- α [6]. Обнаружено, что вирус SARS-CoV-2 обладает способностью подавлять производство интерферона организмом. При тяжёлом течении наблюдается дефицит ИФН- α , поэтому наиболее тяжёлые случаи связаны с нарушенной выработкой ИФН- α [7].

Клинические исследования применения ИФН- α с участием пациентов с COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести показали, что ИФН- α способствует сокращению времени до выздоровления и скорости элиминации вируса, а интраназальный путь введения обеспечивает преимущество перед другими лекарствами благодаря своей простоте [8].

Противовирусная активность ИФН- α 2b в отношении вируса SARS-CoV-2 ранее уже изучалась, в том числе и в РФ [9]. Помимо препаратов ИФН- α 2b в РФ зарегистрирована комбинация ИФН- α 2b и антиоксиданта таурина, которая также нашла широкое применение в РФ, а применение с начала пандемии возросло более чем на 700%. Данные по противовирусной активности таурина в отношении SARS-CoV-2 ограничены, однако показана активность таурина в отношении многих респираторных вирусов [10], а его производных — в том числе и против SARS-CoV-2 [11]. Тем не менее, противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 комбинации ИФН- α 2b и таурин ранее не изучалась и исследована впервые в данной работе.

Цель исследования — изучение противовирусной активности лекарственных препаратов интерферона в комбинации с таурином и без него. Исследование включало последовательное изучение цитотоксичности и противовирусной активности готовых лекарственных форм препаратов ИФН- α 2b при хранении согласно инструкции при 2–8°C и после хранения в течение 1 мес. в условиях комнатной температуры (20–26°C) в предварительно вскрытом состоянии.

Материал и методы

Исследуемые препараты:

1. Генферон Лайт спрей назальный дозированный (ЗАО «БИОКАД»), интерферон альфа-2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг /мл).
2. Генферон Лайт капли назальные (ЗАО «БИОКАД»), интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,80 мг/мл).
3. Гриппферон, капли назальные (ООО ФИРН-М), интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл).

Рабочие растворы препаратов готовились из расчёта содержания чистой субстанции в лекарственной форме непосредственно перед применением.

Перед проведением экспериментов использовали 2 схемы хранения препаратов. Первая — хранение в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в холодильнике при температуре 2–8°C. Вторая — имитация хранения в домашних условиях после первого использования: хранение в течение 30 дней в условиях комнатной температуры 20–26°C в предварительно вскрытом состоянии (препа-

раты были открыты, сняты пластиковая крышка и алюминиевая обкатка, надета насадка-капельница, проверена возможность дозирования и далее надет защитный колпачок).

Вирус и клетки. В работе использовался лабораторный штамм коронавируса SARS-CoV-2: Dubrovka (идент. № GenBank: MW514307.1, классификация по Rango B.1.1.317, филогенетически близкий к штамму «Wuhan-Hu-1, идент. № GenBank: MN908947.3), далее Dubrovka. Вирус был выделен и любезно предоставлен Е. Б. Файзолуевым. Штамм был выделен на культуре клеток Vero CCL81 из назофарингеального мазка больного с подтверждённым диагнозом COVID-19, прошёл 20 последовательных пассажей и вызывал выраженное ЦПД. Культивирование вируса проводили на клетках эпителия почки африканской зелёной марышки Vero CCL81 (ATCC) из коллекции НИИВС им. И. И. Мечникова (далее — культура клеток Vero) при 37°C в питательной среде DMEM с L-глутамином (300 мг/мл) и глюкозой 4,5 г/л, смесью антибиотиков (пенициллин 100 МЕ/мл и стрептомицин 100 мг/мл) в атмосфере 5% CO₂.

Образцы вирусного материала для проведения работы хранились при температуре –80°C.

Определение цитотоксического действия. Оценку цитотоксического действия проводили по стандартной методике с использованием МТТ (тиазолил голубой). Планшеты инкубировали 5 сут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Каждая концентрация оценивалась в 4 повторностях ($n=4$). В качестве отрицательного контроля были использованы клетки, содержащие 200 мкл питательной среды.

Определение противовирусной активности. Культуру клеток Vero CCL81 вносили в 96-луночные планшеты (20 000 клеток/луночку). На 3-и сутки, после достижения полного монослоя из лунок планшета удаляли ростовую среду с последующим внесением 100 мкл исследуемых соединений в 2-кратных концентрациях. Каждую из семи исследуемых концентраций вносили в двух опытах в четырёх повторностях ($n=8$), также оценивали по 8 лунок клеточного контроля (содержащие 200 мкл питательной среды) и вирусного контроля (без внесения препаратов). После инкубации в течение 2 ч во все лунки, за исключением лунок клеточного контроля, вносили вирус при низкой 20 или высокой 100 MOI (в 100 мкл), и клетки инкубировали в течение 5 суток при 37°C в атмосфере 5% CO₂ до появления чёткого цитопатического действия (ЦПД) в клетках вирусного контроля. Учёт результата проявления ЦПД в клетках проводится с использованием количественного теста МТТ.

Процент ингибирования определяли по формуле [12]:

$$\text{Ингибирование, \%} = 100 - \frac{(\text{ОП}_{\text{кл. контроль}} - \text{ОП}_{\text{опыт}})}{(\text{ОП}_{\text{кл. контроль}} - \text{ОП}_{\text{вир. контроль}})} \times 100$$

Анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения MS Excel и пакета RStudio (version 1.3.1093). Оценку цитотоксического действия (ЦТД₅₀) и ингибирующих концентраций (ИК₅₀) рассчитывали с помощью пакета «drc» на основе анализа четырёхпараметрической логистической модели зависимости «доза-ответ». Достоверность разницы выживаемости обработанных препаратами клеток с клеточным контролем определяли с использованием критерия Крускала-Уоллиса, при множественных сравнениях использовали тест Даннета. При использовании статистических процедур различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие исследуемых растворов изучали в диапазоне концентраций интерферона от 0,001 до 10⁴ МЕ/мл. После инкубации исследуемых растворов в течение 5 сут предварительная визуальная оценка не показала цитотоксических и мор-

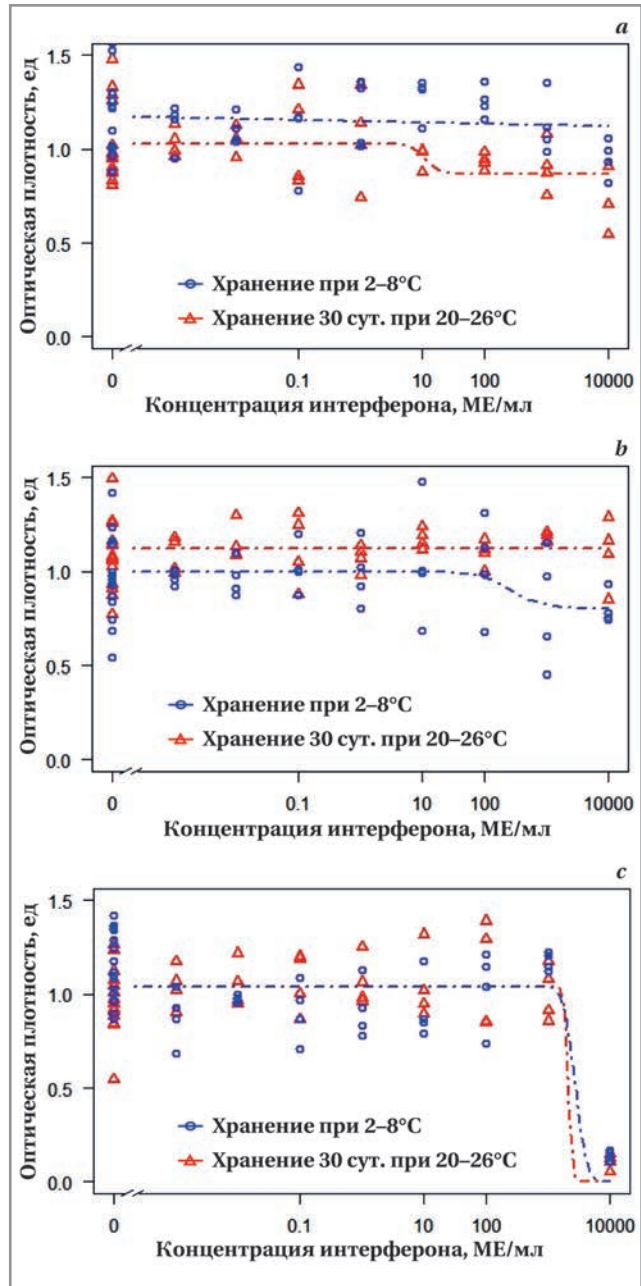


Рис. 1. Цитотоксичность препаратов интерферона альфа-2b в культуре клеток Vero CCL81, МТТ тест.

a — ИФН-α2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг/мл); b — ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,8 мг/мл); c — ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл)

Примечание. ○ — хранение при температуре 2–8°C (синий); △ — хранение в течение 30 дней в условиях комнатной температуры 20–26°C (красный, пунктирная линия). p — сравнение двух нелинейных моделей (ANOVA). ЦТД₅₀ — для обеих моделей.

Fig. 1. Cytotoxicity of interferon alpha-2b preparations in Vero CCL81 cell culture, MTT test.

a — interferon alpha-2b (50,000 IU/dose) + taurine (1 mg/ml); b — interferon alpha-2b (10,000 IU/ml) + taurine (0.80 mg/ml); c — interferon alpha-2b (10,000 IU/ml).

Note. ○ — storage at a temperature of 2–8°C (blue); △ — storage for 30 days at room temperature 20–26°C (red, dotted line). p — comparison of two non-linear models (ANOVA). CTA₅₀ — for both models.

Противовирусная активность в отношении вируса SARS-CoV-2 и цитотоксичность препаратов интерферона альфа-2b в комбинации с таурином и без в культуре клеток Vero CCL81 в зависимости от условий хранения
Antiviral activity and cytotoxicity of interferon alpha-2b preparations in combination with taurine and without it against the SARS-CoV-2 virus in Vero CCL81 cell culture depending on storage conditions

| Препарат | Условия хранения | ЦТД ₅₀ , МЕ/мл | ИК ₅₀ , МЕ/мл | | ИС* | |
|---|------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|---------|--------|
| | | | 100 MOI | 20 MOI | 100 MOI | 20 MOI |
| ИФН-α2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг/мл) | 4°C | >10 ⁴ | 15,4±6,3 | 14,5±5,5 | >600 | >600 |
| | RT | >10 ⁴ | 107,9±23,3 | 40,0±21,1 | >100 | >250 |
| ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,8 мг/мл) | 4°C | >10 ⁴ | >10 ³ | 14,2±13,7 | 10 | >600 |
| | RT | >10 ⁴ | >10 ³ | 92,9±49,5 | 10 | >100 |
| ИФН-α2b (10 000 МЕ/мл) | 4°C | 5×10 ³ | н. а. | 25±9 | — | 200 |
| | RT | 5×10 ³ | н. а. | 34±58 | — | 145 |

Примечание. 4°C — препарат хранился при 2–8°C; RT — после хранения в течение 1 мес. в условиях комнатной температуры (20–26°C) в открытом состоянии; ИС* — индекс селективности, определялся как отношение ЦТД₅₀ к ИК₅₀; н. а. — нет активности.

Note. 4°C — the drug was stored at 2–8°C; RT — after storage for 1 month at room temperature (20–26°C) in the open state; ИС* — selectivity index, determined as the ratio of CTA₅₀ to IC₅₀; N.A. — no activity.

фологических изменений, а также нарушений монослоя в клеточном контроле.

В экспериментальных лунках со всеми изучаемыми препаратами, содержащими комбинацию интерферона альфа-2b и таурин, не было отмечено значительных отличий от клеточного контроля при визуальной оценке монослоя клеток Vero CCL81. В то же время в лунках, в которые был добавлен интерферон альфа-2b в концентрации 1000 и 10 000 МЕ/мл, наблюдалось частичное или полное разрушение клеток. Проведённые исследования с использованием более точного количественного метода с окрашиванием клеток подтвердили данные, полученные при визуальном изучении состояния клеток. Результаты оценки цитотоксичности в МТТ-тесте представлены на рис. 1 и в таблице.

Жизнеспособность клеток Vero CCL81 при добавлении к ним комбинаций интерферона альфа-2b и таурина в концентрациях от 0,001 МЕ/мл до 10⁴ МЕ/мл не отличалась значительно от таковой в клеточном контроле. Значения ЦТД₅₀ превышали 10⁴ МЕ/мл. Жизнеспособность клеток Vero CCL81 при добавлении к ним интерферона альфа-2b в концентрации 10⁴ МЕ/мл была значительно снижена 80–90%, ЦТД₅₀ можно оценить на уровне 5×10³ МЕ/мл.

При сравнении кривых цитотоксичности не было различий при разных условиях хранения ($p > 0,05$, ANOVA), значимого влияния условий хранения или усиления токсичности при хранении в комнатных условиях в течение 30 дней не наблюдали.

Противовирусная активность. Изучение противовирусного действия препаратов интерферона альфа-2b в культуре клеток Vero CCL81 в отношении коронавируса SARS-CoV-2 было проведено методом ингибирования ЦПД вируса, выявляемого окрашиванием в тесте МТТ. Для заражения клеток использовали две множественности заражения — «низкую» 20 MOI и «высокую» 100 MOI. Было проведено два независимых опыта, для

каждой точки опыта использовали 4 лунки повтора. Противовирусную активность интерферона альфа-2b изучали в диапазоне концентраций интерферона от 0,001 до 10⁴ МЕ/мл.

Противовирусная активность исследуемых препаратов в максимальной нетоксичной дозировке, нормированной по содержанию интерферона альфа-2b в дозе 1000 МЕ/мл, не зависит от условий хранения, воспроизведённых в данном исследовании (рис. 2). Различий между одноимёнными препаратами с разными условиями хранения ни в одной из пар при обоих множественностях заражения не наблюдалось ($p \geq 0,05$, Kruskal Wallis test).

Наибольшая выживаемость клеток после заражения вирусом SARS-CoV-2 достигается в первой группе при добавлении комбинации «интерферон альфа-2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг/мл)» вне зависимости от множественности заражения, что значительно выше, чем выживаемость в других исследуемых группах. Особенно это проявляется при множественности заражения 100 MOI. Так, в условиях хранения при 2–8°C выживаемость клеток после заражения снижается с 78±8 до 49±6% ($p_{1,2}=0,01$, Kruskal Wallis post-hoc Dunn's test) и 10±1% ($p_{1,3}=0,0001$, $p_{2,3}=0,04$), соответственно, для группы «интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,80 мг/мл)» и «интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл)». При множественности заражения 20 MOI различий противовирусной активности между группами не наблюдается ($p \geq 0,05$), выживаемость варьирует от 90 до 60%.

Далее противовирусная активность рассчитывалась для растворов исследуемых препаратов в разведении от 10 до 20×10⁷ раз, результаты представлены на рис. 3. Выживаемость клеток между исследуемыми препаратами различается как при 20 MOI (ANOVA: $p=0,0001$, $F=5,56$), так и при 100 MOI (ANOVA: $p=0,01$, $F=2,01$). Наибольшая выживаемость отмечается для комбинации интерферон альфа-2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг/мл).

Полученные результаты при «низкой» множественности заражения свидетельствуют о рав-

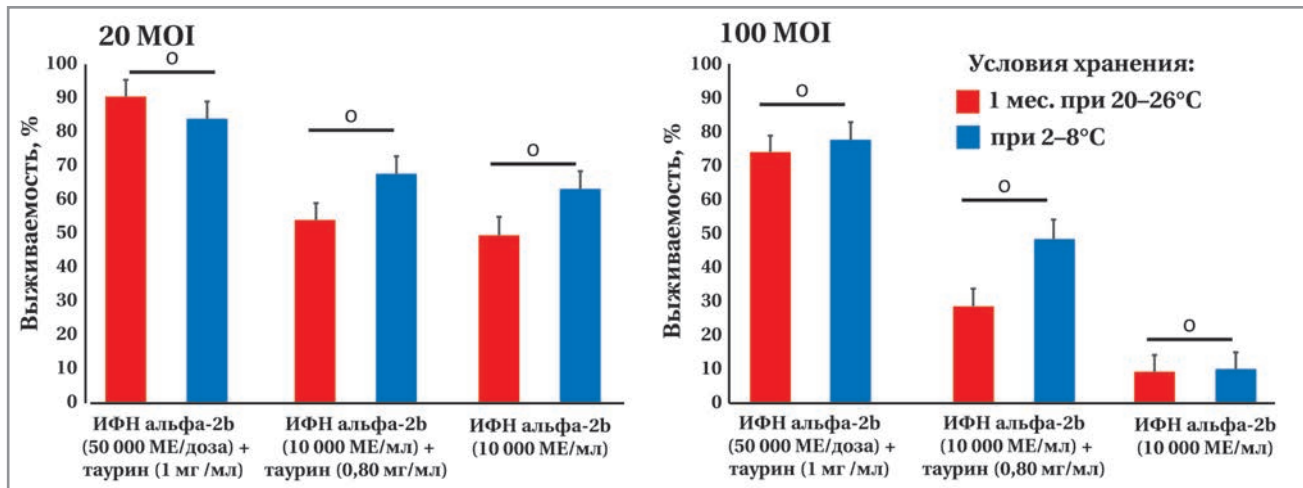


Рис. 2. Противовирусная активность препаратов интерферона альфа-2b в комбинации с таурином и без в отношении вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero CCL81 в зависимости от условий хранения.

Примечание. Концентрация интерферона 1000 МЕ/мл (максимальная концентрация, не приводящая к значительному снижению жизнеспособности клеток). Приведены значения p по результатам теста Крускала–Уоллиса при сравнении двух режимов хранения, o — $p \geq 0,05$. Среднее значение \pm SE.

Fig. 2. Antiviral activity of interferon alpha-2b preparations in combination with taurine and without it against the SARS-CoV-2 virus in Vero CCL81 cell culture depending on storage conditions.

Note. The concentration of interferon 1,000 IU/ml (the maximum concentration that does not lead to a significant decrease in cell viability). The p values are given based on the results of the Kruskal–Wallis test when comparing two storage modes, o — $p \geq 0.05$. Mean \pm SE.

ной противовирусной активности интерферона альфа-2b, однако при увеличении множественности заражения мы видим большую противовирусную активность за счёт её потенцирования таурином, причём данный эффект носит дозозависимый характер (см. рис. 2, MOI 100).

Добавление антиоксидантов препятствует окислительному разрушению молекул ИФН и способствует более длительному времени сохранению фармакологической активности лекарственного средства [13], и по-видимому снижению цитотоксического действия, что наблюдалось при сравнении цитотоксичности моно ИФН и комбинаций с таурином. При нарушении баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты вследствие развития инфекционного заболевания происходит быстрая инактивация как эндогенного, так и экзогенного ИФН и, как следствие, нарушение противоинфекционной защиты организма.

Таурин, являясь антиоксидантом, может вносить вклад в реализацию противоинфекционной защиты организма. Активация инфекционного ответа сопровождается выделением значительного количества активных форм кислорода и хлора и развитием окислительного стресса в клетках. Таурин, действуя как общий антиоксидант, защищает клетки от аутофагоцитоза и чрезмерного воздействия свободных радикалов, в том числе, таурин может также защищать клетки эпителия дыхательных путей и лёгких путём снижения хлорирования клеточных компонентов [14].

Таурин и сам обладает противовирусной активностью. В ряде экспериментальных исследований продемонстрировано наличие у антиоксидантов противовирусной активности и иммуномодулирующих эффектов [15, 16].

Например, в исследовании А. А. Штро [10] была экспериментально изучена противовирусная активность рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b (ИФН альфа-2b) в комбинации с антиоксидантами (таурин и унитиол) в культуре клеток в отношении вируса гриппа и вируса простого герпеса человека. Таурин и унитиол обладали прямой противовирусной активностью, которая была более выраженной у таурина. Добавление антиоксидантов повышало уровень противовирусной активности ИФН альфа-2b. Максимальный индекс селективности был показан для комбинации ИФН альфа-2b с таурином, превосходящий ИФН альфа-2b в виде монопрепарата примерно в полтора раза в случае вируса гриппа и в шесть раз — в случае вируса герпеса. Это позволяет предполагать синергидное действие при сочетанном применении. В то же время по уровню токсичности антиоксиданты в виде монопрепаратов существенно не отличались от антиоксидантов в составе комбинаций с ИФН альфа-2b.

Препараты ИФН альфа-2b следует хранить в защищённом от света месте, при температуре 2–8°C, надлежащим условием для хранения данного вида препаратов являются холодильные камеры и отсутствие солнечного света. Однако

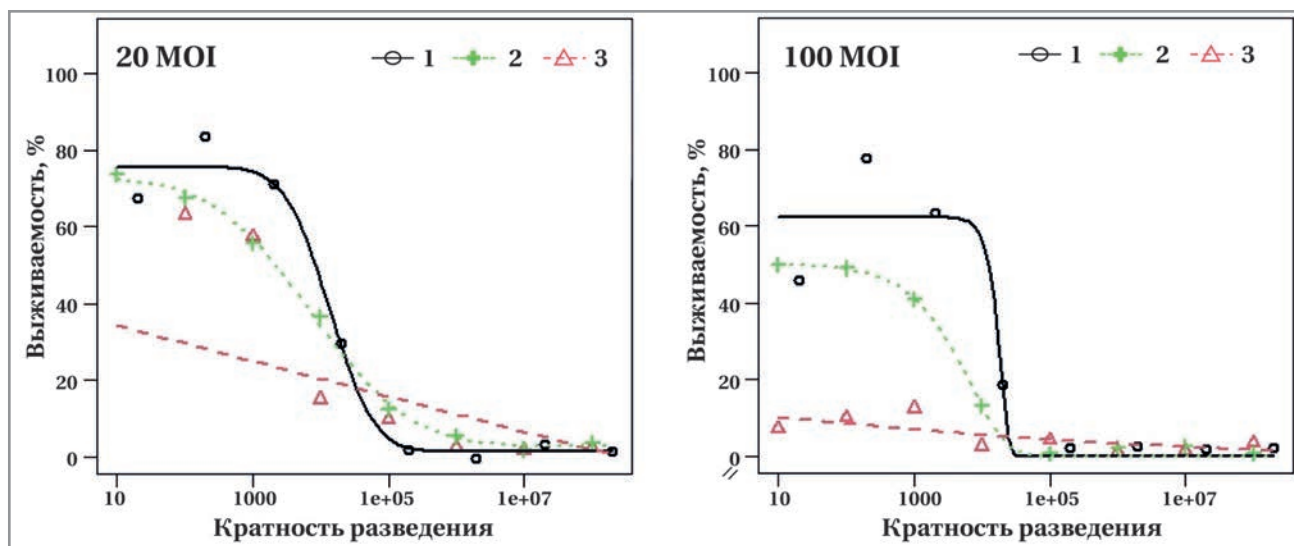


Рис. 3. Противовирусная активность препаратов интерферона в комбинации альфа-2b с таурином и без в отношении вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero CCL81.

Примечание. 1 — интерферон альфа-2b (50 000 МЕ/доза) + таурин (1 мг /мл); 2 — интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл) + таурин (0,80 мг/мл); 3 — интерферон альфа-2b (10 000 МЕ/мл); условия хранения при 2–8°C.

Fig. 3. Antiviral activity of interferon alpha-2b preparations in combination with taurine and without it against the SARS-CoV-2 virus in Vero CCL81 cell culture.

Note. 1 — interferon alpha-2b (50,000 IU/dose) + taurine (1 mg/ml); 2 — interferon alpha-2b (10,000 IU/ml) + taurine (0.80 mg/ml); 3 — interferon alpha-2b (10,000 IU/ml); storage at 2–8°C.

было показано, что при хранении в «комнатных» условиях уже вскрытого препарата противовирусная активность сохраняется.

Заключение

Комбинация интерферона альфа-2b с антиоксидантом таурином обладает более высокой противовирусной активностью по сравнению с монопрепаратом ИФН альфа-2b в отношении коронавируса SARS-CoV-2 в среднем $\geq 25\%$ при «низкой» множественности заражения и 85% — при высокой. По уровню токсичности комбинация интерферона с таурином при высоких концентрациях была существенно менее токсичной, чем интерферон, который в свою очередь приводил

к практически полному разрушению монослоя клеток. Противовирусная активность препаратов после одного месяца при комнатной температуре не изменилась.

Результаты исследования могут быть использованы для подтверждения возможности применения комбинаций интерферона альфа-2b и таурина как для лечения, так и профилактики COVID-19, что в первую очередь обусловлено прямым противовирусным действием обоих компонентов в отношении большинства респираторных вирусов.

Исследование выполнено с использованием оборудования центра коллективного пользования НИИВС им. И. И. Мечникова.

Литература/References

1. Tao K., Tzou P.L., Nouhin J. et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet.* 2021; 22 (12): 757–773. doi: 10.1038/s41576-021-00408-x.
2. Chen R.E., Zhang X., Case J.B. et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med.* 2021; 27 (4): 717–726. doi: 10.1038/s41591-021-01294-w.
3. Lucas C., Vogels C.B.F., Yildirim I. et al. Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity. *Nature.* 2021; 600 (7889): 523–529. doi: 10.1038/s41586-021-04085-y.
4. Golan Y., Campos J.A.S., Woolson R. et al. Favipiravir in patients with early mild-to-moderate COVID-19: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* Published online September 6, 2022: ciac712. doi: 10.1093/cid/ciac712.
5. Agarwal A., Rochwerf B., Lamontagne F. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ.* 2020; 370. doi: 10.1136/bmj.m3379.
6. Contoli M., Papi A., Tomassetti L. et al. Blood interferon- α levels and severity, outcomes, and inflammatory profiles in hospitalized COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2021; 12: 648004. doi: 10.3389/fimmu.2021.648004.
7. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027.
8. Kumar S., Saurabh M.K., Maharshi V. Efficacy and Safety of Interferon Alpha-2b in COVID-19: A Systematic Review. *Biomed Pharmacol J.* 2022; 15 (1): 27–32. doi: 10.13005/bpj/2340.
9. Loginova S.Y., Shchukina V.N., Savenko S.V., Borisevich S.V. In vitro activity of human recombinant alpha-2b interferon against SARS-CoV-2 virus]. *Vopr Virusol.* 2021; 66 (2): 123–128. doi: 10.36233/0507-4088-13.
10. Штро А.А., Слута А.В., Карпинская Л.А., Галочкина А.В., Зарубаев В.В. Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека. *Лечащий врач.* 2012; 10: 52–56. [Shtro A.A., Sluta A.V., Karpinskaya L.A., Galochkina A.V., Zarubaev V.V. Aktivnost' interferona v kombinatsii s antioksidantami protiv DNK- i RНК-soderzhashchikh virusov cheloveka. *Lechashchij Vrach.* 2012; 10: 52–56. (in Russian)]
11. Lackner M., Rössler A., Volland A. et al. N-chlorotaurine is highly active against respiratory viruses including SARS-CoV-2 (COVID-19) *in vitro*. *Emerg Microbes Infect.* 2022; 11 (1): 1293–1307. doi: 10.1080/22221751.2022.2065932.

12. *Leneva I., Kartashova N., Poromov A. et al.* Antiviral activity of umifenovir *in vitro* against a broad spectrum of coronaviruses, including the novel SARS-CoV-2 virus. *Viruses*. 2021; 13 (8). doi: 10.3390/v13081665.
13. *Vasilyev A.N.* Antioxidant Impact on specific antiviral activity of human recombinant interferon α -2b with respect to herpes simplex in cell culture. *Antibiot Chemother*. 2010; 55 (7–8): 20–25.
14. *Rubio-casillas A., Gupta R.C., Redwan E.M., Uversky V.N., Badierah R.* Early taurine administration as a means for halting the cytokine storm progression in COVID-19 patients. *Explor Med*. 2022; 3 (3): 234–248. doi: 10.37349/emed.2022.00088.
15. *Morales-borges R.H., González M.J., Gupta R.C.* Taurine as Anticancer and Antiviral : Case Report and Prospective Update. *Glob J Cancer Case Reports*. 2020; 01 (02): 1–14.
16. *Ших Е.В., Дорофеева М.Н.* Рекомбинантный интерферон альфа -2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота): эффективность с точки зрения взаимодействия компонентов. *Педиатрия Журнал им ГН Сперанского*. Published online 2015: 149–155. [*Shikh E.V., Dorofeeva M.N.* Rekombinantnyj interferon al'fa-2b s antioksidantami (al'fa tokoferola atsetat i askorbinovaya kislota): effektivnost' s tochki zreniya vzaimodejstviya komponentov. *Pediatriya Zhurnal im GN Speranskogo*. Published online 2015: 149–155. (in Russian)]

Информация об авторах

Карташова Н. П. — м. н. с. лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-2096-5080

Иванина А. В. — лаборант-исследователь, лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-7289-693X

Глубокова Е. А. — м. н. с. лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-5925-9733

Фалынскова И. Н. — н. с. лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9836-9620

Поромов А. А. — к. б. н., с. н. с. лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»; доцент Медицинского факультета РУДН, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-2004-3935

Ленёва И. А. — д. б. н., заведующий лаборатории экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-7755-2714

About the authors

Nadezhda P. Kartashova — Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2096-5080

Anna V. Ivanina — Laboratory Assistant and Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7289-693X

Ekaterina A. Glubokova — Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5925-9733

Irina N. Falynskova — Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9836-9620

Artem A. Poromov — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; RUDN University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2004-3935

Irina A. Leneva — D. Sc. in Biology, Head of the Laboratory of Experimental Virology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7755-2714