

Т-Лимфоцитын дархлаа ба интерфероны индукторын КОВИД-19 халдварын үеийн зохистой хэрэглээ (Тойм өгүүлэл)

Юндэн С.¹, Эрдэнэцогт Э.², Гэрэлмаа Д.³, Өнөрсайхан С.⁴

¹"Гэгээмэд" хордлогын эмнэлэг

²Монголын Эрдэмтдийн үндэсний зөвлөл

³"Интермед" эмнэлэг

⁴Нийгмийн эрүүл мэндийн үндэсний төв

Email: yunden1111@gmail.com

Abstract

Proper use of T-lymphocyte immunity and interferon during KOVID-19 infection (Review article)

Uynden S.¹, Erdenetsogt D.², Gerelmaa D.³, Unursaikhan S.⁴

¹"Gegeemed" toxicology hospital

²Mongolian National Council of Scientists

³"Intermed" Hospital

⁴National Center for Public health

The risk of reinfection of the across mutation SARS-CoV-2 set the task of medicine to look for new ways to solve. One of these areas is the strengthening of innate T-lymphocyte immunity. Research on the use of an interferon inducer by stimulating innate T-lymphocyte immunity in order to innate prevent КОВИД-19 and its mutant forms and during the rehabilitation period after an illness, they give good scientific results and one of the future promising directions of prevention and treatment of КОВИД-19. Researchers have warned that the side effects of SARS-CoV-2 drugs include respiratory failure, decreased blood albumin levels, decreased red blood cells and platelets, anemia and coagulation disorders, jaundice, and liver damage. Adverse drug reactions include drug intoxication and adverse reactions, as well as immune reactions. For these reasons, the need to seek new methods of treatment and prevention and drugs has become one of the most pressing issues in modern medicine.

Key words: SARS-COV-2, POSTКОВИД-19 syndrome. innate T-lymphocyte immunity, interferon inducer, endogenous interferon.

Pp. 78-87, References 62.

Үндэслэл

Өнөөдрийн байдлаар КОВИД-19-өөс урьдчилан сэргийлэх ба өвчний дараах нөхөн сэргэлтийн эмчилгээний тодорхой бодлого чиглэл төгс боловсроогүй, ялангуяа интерфероны төрөл бүрийн хэлбэрүүдийг хэрэглэх заалт тодорхой бус, маргааантай, нарийвчилсан судалгаанууд ч дутмаг байна. SARS-CoV-2 өвчний дараах үед өвчлөгсөдийн 45% хүртэл хувьд үүсч байгаа гол хүндрэлийг уушгиний хатуурал гэж үзэж байгаа боловч олон талт эмгэг жамын илрэл бүхий Ковидын дараах хам шинж нь архаг өвчний хурцдал, метаболит хордлогын шинжүүдээр нийт өвчлөгсөдийн 70%-д нь илэрч байгааг судлаачид тэмдэглэсэн байна.

Амьсгалын эрхтэний архагшсан өөрчлөлт (уушгины хатуурал, фиброз), сүрьеэ өвчний сэдрэл, дахилт болон хүндрэл, зүрх судасны тогтолцооны хямрал, Ковид-19 дараах дархлааны тромбоцитопати, мэдрэлийн тогтолцооны хямрал, паркинсонизм, сэтгэцийн когнитив дистресс хам шинж, SARS-CoV-2 дараах Гийена-Барре хам шинж, хавдарын дархлааны циклийн болон хэсэг газрын дархлааны тогтолцооны хямрал, өөрчлөлт гэх мэт маш олон хямрал өөрчлөлтийн жагсаалтыг гаргаж болох бөгөөд энэ бүхнийг орчин үед POSTКОВИД-19 SYNDROM хэмээх ойлголтод хамааруулан авч үзэх болжээ [32].

SARS-CoV-2 эмчилгээний эм бэлдмэлүүдийн

сөрөг нөлөө нь амьсгалын дутмагшил, цусны альбумины найрлага буурах, улаан эс, тромбоцитүүд буурах, цус багадалт ба бүлэгнэлт муудах, арьс шарлах, элэг гэмтэх зэрэг шинжүүд үүсгэж байгааг судлаачид анхааруулсаар байна [16]. Эмийн сөрөг нөлөөгөөр үүсэх хямрал өөрчлөлт нь эмийн хордлого, гаж урвал зэргээр илрэхийн зэрэгцээ дархлааны гаж урвалаар илрэх тохиолдол ч цөөнгүй байна.

Эдгээр шалтгаанаар эмчилгээний болон урьдчилан сэргийлэлтийн шинэ арга, эм бэлдмэлүүдийг хайх эрэлхийлэх шаардлага орчин үеийн анагаах ухааны тулгамдсан асуудлуудын нэг болоод байгаа юм.

SARS-CoV-2 халдварын вирүсийн эсрэг хэрэглэж байгаа эм бэлдмэлүүд болох “Авиган” Favipiravir, Remdesivir (эргэх транскриптазын нуклеозидын хориг) Моноклональ эсрэгбиет SARS-CoV-2 (бамланвивимаб и этесевимаб) бэлдмэлүүд, Адалимумаб Хавдарын үхжилийн хүчин зүйлийн (TNF) антагонист, рекомбинант моноклональ эсрэгбиет (IgG1) иммуноглобулины бүлэгт хамаарах уургийн бэлдмэл зэрэг нь вирүсийн эсрэг ерөнхий үйлчлэл үзүүлж байгаа бөгөөд дархлааг дэмжих үр нөлөөт бэлдмэлд багтаж байна.

Т эс ба КОВИД-19

Т эс нь хүүхэд насанд хүний биемахбодод

илүүтэй үүсч Т-memory хэлбэрээр бүх төрлийн антигенийг эсэргүүцэх чадвартайгаар орших бөгөөд нас ахих тусам Т эсүүдийн тоо цөөрч, хүний дархлаа буурдаг [39]. КОВИД-19-ын халдварын идэвхитэй тархалтын үед хүүхдүүдийн өвчлөлийн тохиолдол хаьцангуй цөөн, хүүхдүүд эмнэлзүйн хөнгөн хэлбэрээр өвчилж байгааг судлаачид тэмдэглэж байгаа [25] бөгөөд Америкийн эрдэмтэд КОВИД-19-өөр өвчилсөн хүүхдийн дунд үхлийн тохиолдол насанд хүрэгчидтэй харьцуулбал эрс бага байгааг статистик судалгаагаар тогтоожэ [56].

Аливаа халдвар түүний дотор вируст халдварын үед тогтох эсрэг биетийн дархлаа болон Т-лимфоцитын үйл ажиллагааны хооронд ихээхэн ялгаатай. Эсрэг биет биеэс арилахад дархлаагүй болдог бөгөөд амьд бус эсрэг биетээс ялгаатай нь Т лимфоцит амьд бие учир хуваагдан үржих чадвартай. Иймээс Т эсүүд цаашид Т-memory хэлбэрээр хэдэн арван жилээр удаан хугацаанд орших боломжтой [54].

Т-лимфоцитын үүрэг нь гаднын эсрэгтөрөгч агуулсан эсүүдийг устгах, NK-эсүүд ба моноцитүүдийн үйлийг идэвхижүүлэх, иммуноглобулинуудын изомерүүдийн хөгжүүлэхэд (эхлээд В эсийн дархлааны хариу урвалаар IgM нийлэгжүүлж, улмаар IgG, IgE, IgA үйлдвэрлэлд оролцоно) оршино.

Table 1. The role of lymphocytes in the immune system

Lymphocyte subpopulations	Growth change	Declining change
T-Lymphocyte (CD3+CD19-)	• Chronic and acute infections; • Hormone crisis; • Long-term drug use (especially monotherapy); • Biologically active substances; • Exercise and sports; • Pregnant; • T-cell leukemia;	• Some infections; • Immunodeficiency; • Alcohol-induced cirrhosis; • Hepatic carcinoma; • Autoimmune diseases; • Immunosuppressive drugs;
T-helper (CD3+CD4+CD45+)	• Autoimmune diseases; • Hormone crisis; • Some infections; • Some T-cell leukemia; • Beryllium salt poisoning.	• Immunodeficiency (secondary immunodeficiency); • Alcoholic liver disease; • Hepatic carcinoma; • Autoimmune diseases; • Immunosuppressive drugs (corticosteroids)
T-cytotoxic lymphocytes (CD3+CD8+CD45+)	• Some viral infections; • Some T-cell leukemia; • Anesthesia; • Acute allergic reactions; • Some autoimmune disorders.	• Some autoimmune and allergic diseases; • Immunosuppressive drugs.

T-reg. (regulator T-cells) (CD4+CD25brightCD45+)	• Various cancers; • Lymphoproliferative processes; • Infectious diseases.	• Autoimmune disorders • (type 1 diabetes, generalized cirrhosis, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, Crohn's disease, myasthenia gravis); • Allergic diseases (bronchial asthma, atopic dermatitis, food allergies).
Activated T-lymphocytes (CD3+HLA-DR+CD45+)	• Infection; • Autoimmune disorders; • Allergies; • Oncological diseases; • Alcohol-induced cirrhosis; • Pregnant.	The diagnosis is irrelevant.

Ковид-19-ын халдварын дараах үед дахин халдвар авах, мутацлагдсан хэлбэрийн халдварт өртөх магадлал өндөр байгаа тул сүүлийн үед Т-лимфоцитын дархлааг бэхжүүлэх замаар халдвараас сэргийлэх арга замыг хайж эхэлсэн байна.

SARS-CoV-2 антител хүний биед 2-3 сарын хугацаанд тогтвортой байна. Судлаачид мөн Ковид-19-ын халдварын шинж тэмдэггүй хэлбэрийн үед эсрэг биетийн түвшин ба орших хугацаа харьцангуй бага 40% нь 8 долоо хоногийн дараа бүрэн арилдаг тухай мэдээлжээ [10].

Т-лимфоцитын үүрэг нь гаднын эсрэг төрөгч агуулсан эсүүдийг устгах, NK-эсүүд ба моноцитүүдийн үйл ажиллагааг идэвхижүүлэх, иммуноглобулинуудын изомерүүдийг хөгжүүлэхэд (эхлээд В эсийн дархлааны хариу урвалаар IgM нийлэгжүүлж, улмаар IgG, IgE, IgA үйлдвэрлэлд оролцоно) оршино. Ковид-19-ын халдварт өртсөн бөгөөд сийвэнд эсрэг биет илрээгүй тохиолдолуудад Т-лимфоцитын эсийн хариу урвал бий болсон байдаг [23].

Шинэ халдвар буюу Ковид-19-ын халдварын үед Т-memory бүрэлдээгүй учир халдвараас хамгаалах биеийн дархлаагүй байна гэсэн ойлголт тогтсон хэдий ч Шведын эрдэмтэд халдвар авсан хүмүүсийн цусанд хөнгөн болон шинж тэмдэггүй өвчилсөн тохиолдолд ч, биед эсрэг биет үүсээгүй тохиолдолд ч КОВИД-19-ын өвөрмөц Т эсүүд үүсдэг болохыг тогтоожээ [28]. Тэр ч атугай халдвар авсан нь батлагдаагүй хүмүүст биед антген агуулаагүй хүмүүст ч КОВИД-19-ын өвөрмөц Т э эсүүд илэрч байжээ. Үүнийг урьд нь өвчилж байсан коронавирусийн халдварыг сөрөх харилцан урвалын үр дүнд үүссэн гэж судлаачид таамаглаж байгаа юм. Үүний баталгаа нь КОВИД-19-ын цар тахал үүсэхээс хэдэн жилийн өмнө цусны дээжинд КОВИД-19-ын гадаргууны уургийг

илрүүлэх чадвартай Т-лимфоцит илэрч байжээ [38]. SARS-CoV-2 халдварт өртсөн бөгөөд сийвэнд эсрэг биет илрээгүй тохиолдолуудад Т-лимфоцитын эсийн хариу урвал бий болсон тохиолдолуудыг судлаад эрдэмтэд дараах 3 чиглэлийн сонирхолтой ажиглалт хийсэн байна. Үүнд:

1. SARS-CoV-2 вирүсийн халдвар авсан хүмүүст Т эсийн тогтвортой хариу урвал үүссэн байдал;
2. SARS-CoV-2 вирүсийн халдварт өртөөгүй хүмүүст үүссэн Т-лимфоцитын короновирусийн энэ төрлийг устгах биес зайлуулах дархлаа үүссэн байдал;
3. Энэ үзэгдэлд одоогоор тодорхой тайлбар байхгүй боловч короновирусээс бусад төрлийн эсрэг үүссэн эсийн дархлаа нь SARS-CoV-2-ын эсрэг үйлчлэх чадвартай байх магадлалтай байдал;

Эрдэмтэдийн сонирхлыг татаж байгаа олзуурхууштай зүйл нь Т-лимфоцитын урвал удаан хугацаагаар үргэлжлэх боломжтойд оршино. Эрдэмтэд короновирусийн бүлгийн үүсгэгчтэй улиралын бусад томуу төст халдварын улмаас үүссэн короновирусийн фрагментад хариу урвал үзүүлэх чадвар нь эдгээр хүмүүс КОВИД-19-ын халдвар авсан тохиолдолд ямар ч шинж тэмдэггүй өвчилсөн байх боломжтой гэсэн таамаг дэвшүүлж байгаа юм [22].

Их Британы Биргимгемийн их сургуулийн Нийгмийн эрүүл мэндийн салбар болон Манчестерын судалгааны төвийн судлаачид эмнэлгийн ажилтан 2000 хүний цус, сийвэнд когорт судалгаа хийсэн бөгөөд эдгээрийн 100 гаруй хүнд КОВИД-19 сорил эерэг үзүүлэлттэй, шинж тэмдэг бүдэг болон шинж тэмдэггүй тохиолдолууд байжээ. Сийвэнг сар бүр эсрэг биет илрүүлэх зорилгоор, цусыг сар бүр Т эсийн хариу урвалыг үнэлэх зорилгоор шинжилж

байсан байна. Эдгээр хүмүүст SARS-CoV-2-ийн вирусийн уургуудийн эсрэг өвөрмөц хариу урвал үүсч, хагас жилийн дараа ч тодорхойлогдож байжээ [40, 52].

Английн Нийгмийн эрүүл мэндийн Агентлаг ба “Oxford Immunotec” компантай хамтарсан 3000 гаруй хүнд хийсэн судалгаагаар Т-лимфоцитын түвшин өндөр байгаа хүмүүс КОВИД-19-ын халдвараар өвчлөхгүй байгаа тухай мэдээлжээ [49].

Интерфероны индуктор ба КОВИД-19-ын халдвар

Вирусийн цочмог халдварын үед интерферон, интерфероны индукторууд түгээмэл хэрэглэдэг бөгөөд КОВИД-19-ын халдварын үед хэрэглэж байгаа бүх эм бэлдмэлүүд дархлаа зохицуулах (immunomodulatory) ерөнхий үйлчлэлтэй бөгөөд интерферон, интерфероны индукторууд ч энэ бүлэгт багтдаг.

Одоогоор анагаах ухааны үндэслэлтэй баталгаажсан КОВИД-19-ын эмчилгээний схем байхгүй бөгөөд халдвараас урьчилан сэргийлэх зорилгоор дархлаа дэмжих интерфероны индукторуудыг зөв сонгон хэрэглэж байгаа туршлага олон улсад нилээд түгэмэл байна. Зарим мэдээлэлээр интерфероны индуктор бэлдмэлүүд нь Т-лимфоцитын буюу төрлөх дархлаа дэмжих замаар вирусийн халдвараас сэргийлэх боломжийг 5 дахин нэмэгдүүлнэ гэж үзэж байна [6].

Экзоген интерферон нь залгиур эсүүд, жинхэнэ киллерүүдэд шууд үйлчилж, эсрэг биетийг үүсэхэд түлхэц үзүүлдэг тул антигены дархлааны буюу олдмол дархлааны бэлдмэлд хамаардаг бол интерфероны индуктор бэлдмэлүүд нь Т-лимфоцитын буюу төрлөх дархлааг бэхжүүлэх үйлчлэлтэй бэлдмэл юм. Интерфероны индукторын давуу тал нь шаардлагатай түвшний эндоген интерфероныг нийлэгжүүлэхэд оршино. Нэг удаагийн ердийн эмчилгээний тунгаар хэрэглэхэд удаан хугацааны эндоген интерфероны ялгаралтыг хангах боломжтой.

Эндоген интерфероны КОВИД-19-ийн үеийн хэргэлээний талаар санал зөрөөтэй мэдээлэл олон байгаа нь түүнийг хэрэглэх өвчний үе шатны хөгжилтэй ихэвчлэн холбоотой бөгөөд цочмог хурц бөгөөд хүнд, эмнэлзүйн ид илрэлийн үед хэрэглэсэнээс цитокины шуурга (cytokine storm) үүсэх нөлөөг буруу тооцсонтой холбоотой.

КОВИД-19-ын халдварын альфа, дельта,

лямбда, мю зэрэг хувилбарууд эрчимтэй тархах болсон SARS-CoV-2 цар тахлын шинэ давалгаанд халдварын өмнөх урьдчилан сэргийлэх шат ба халдварын дараах давтан өвчлэх эрсдэлтэй дархлааны үлэмж хомсдол үүссэн үеүүдэд Т-лимфоцитын дархлааг бэхжүүлэх зорилгоор эндоген интерферон хэрэглэх зайлшгүй шаардлага амьдралаас урган гарч байна. Интерферон (IFN) вирус, бактерийн бүтээгдхүүн, бага молекулт химийн бодисын нөлөөгөөр бие махбодийн нийлэгжүүлэх өөр хоорондоо ижил төстэй олон тооны уургуудын ерөнхий нэршил юм. Интерферон нь вирусийн репликацыг хориглох эсийн тусгай уургуудыг идэвхижүүлэх ба ялгаруулахад нөлөөлнө. Ellen F. Foxman, James A. Storer нарын судалгаагаар интерферон нь бие махбодийн 300 гаруй генийг идэвхижүүлэх замаар вирусийн эсрэг үйлчилэл үзүүлдэг нь тогтоогджээ [2, 30].

Эндоген интерфероны РНХ, ДНХ агуулагч вирусийн эсрэг үйлчилгээ үзүүлэх гол бүтэц нь акродин-цууны хүчил юм. Эндоген интерфероны вирусийн эсрэг шууд үйлчилгээ нь вирусийн өсөлтийг халдварын эхний шатанд вирусийн гэмтэлтэй хэсгүүдийг үүсгэх замаар зогсоох (1–5 хоног), вирусийн халдварын эсрэг биеийн ерөнхий эсэргүүцэлийг дээшлүүлэх замаар явагдана.

Интерфероны индукторууд нь эсэд нэвтэрсэн вирусийн олширолыг зогсоож, зэргэлдээх эсүүдэд тархахаас сэргийлэх зорилгоор цөмт эсүүдэд үйлдвэрлэгдэх бөгөөд орчин үед 3 төрлийн эндоген интерфероныг ялгасан байна.

Эндоген интерферон нь эсийн бүрхүүлийн аууурын илэрцэд тулгуурлан дараах байдлаар ангилагдана. Үүнд:

- I тип — ИФН-α, ИФН-β, ИФН-κ, ИФН-ε, ИФН-ω;
- II тип — ИФН-γ;
- III тип — ИФН-λ1, ИФН-λ2 и ИФН-λ3.

Биологийн эволюцийн дүнд хүний биед вирус эсэргүүцэх цитокин уургийн буюу интерфероны (ИФН) тогтолцоо бүрэлджээ. Гаднын гаралтай вирусийн генийн мэдээлэлд биеийн цөмт эсүүд хариу урвал үзүүлж, 1-р типийн интерфероныг (ИФН-альфа, ИФН-бета) ялгаруулж эхлэх ба энэ нь ИФН-өдөөгч генийн экспрессыг хангана. ИФН фагоцитүүдийн антген бэлдэх чадвахийг идэвхижүүлж, цитокины нийлэгжилтийг нэмэгдүүлэх ба жинхэнэ киллер эсүүд (NK) болон дендрит эсүүдийн идэвхийг сэргээнэ [21].

Судалгааны дүнгээс харахад ИФН 1-р тип,

түүний дотор ИФН-альфа үйлдвэрлэлийн өсөлт эсэд вирус нэвтэрсэнээс 30-40 минутын дараа өсч эхэлдэг бол ердийн буюу халдвар нэвтэрээгүй нөхцөлд «депо» ИФН хүний биед үүсэхгүй, ИФН найрлага сийвэнд маш бага түвшинд тодорхойлогдоно [47, 57].

Гэвч хүний биед вирус нэвтэрсэний хариу урвал болох интерфероны ялгарал саатах хэд хэдэн шалтгаан орчин үед бий болж байгаа тухай эрдэмтэд дараах таамаглалыг дэвшүүлдэг. Орхуссийн Их сургуулийн (Дани) судлаачид, SARS-CoV-2 халдварын өвчилсөн хүний уушгины эдийн ИФН-ийн экспрессийг илрүүлэх судалгааны явцад уушгины эдийн залгиур эсүүд вирусийн бусад халдварын үед ИФН идэвхитэй ялгаруулдаг боловч SARS-CoV-2 вирусийн нэвчилтэд альвеолын залгиур эсүүд ИФН ялгаруулахгүй байгааг олж тогтоожээ [46]. КОВИД-19-ын халдварын хүнд хэлбэрийн шалтгаанд вирусээс хамгаалах үүрэг бүхий бие махбодийн интерфероны дутмагшил юуны өмнө орно. АНУ-ын эрдэмтэдийн хийсэн судалгаанд КОВИД-19-ын хүнд хэлбэрээр илэрч байгаа өвчтөнүүдэд генийн гажиг болон интерфероныг устгах чадвар бүхий өөр төрлийн санамсаргүй эсрэг биет өвчний эмгэг жамд оролцсон тохиолдлуудад халдварын эмнэлзүйн илрэл хүнд явагдаж байгааг тогтоожээ. Сонирхолтой нь интерферон устгагч эсрэг биет илэрсэн өвчтөнүүдийн 94% нь эрэгтэйчүүд байсан бөгөөд үүнээс эрэгтэйчүүдэд аливаа өвчин илүү хүнд тусдаг байж болно гэсэн таамаглал дэвшүүлжээ [17, 48].

Ла-Хойе (АНУ) дах вирус судлалын институтын судлаач Шэйн Кротти үүнийг төрөлх дархлааны анхны хариу урвал буюу 1-р төрлийн интерфероны эрт илрэх урвалыг сэрээхгүй байх вирусийн чадвартай холбон "virus hall" хэмээн нэрлэжээ [35]. Неймегене дах (Нидерланд) Радбауд Их сургуулийн Анагаах ухааны төвийн Геномын технологи ба иммуно-геномик бүлгийн удирдагч Александр Хойшен вирусийн энэ өвөрмөц алхамыг давахын тулд цаг хожих тактик хамгийн чухал бөгөөд үүний тулд интерфероныг цаг алдалгүй аль болохуйц эрт хэрэглэх нь чухал болохыг дурьджээ [20].

Эндоген интерферон нь хүний өөрийн бүх төрлийн интерфероныг идэвхижүүлэх замаар вирусийн болон бусад халдвараас сэргийлэх чадвартай. Үүнд үрэвслийн цитокинүүд болох IL-1, IL-8 и TNF-ийн үүсэлтийг дарангуйлж, монокляр эсүүдийн бүтээгдхүүнийг ялгаруулах замаар үрэвслийн эсрэг цитокинүүд

(IL-10 или TGF-) дэмжих үйлчлэлээр илрэнэ. Эндоген интерфероны шууд үйлчлэл нь вирусийн репликацыг саатуулж, вирусийн ДНА капсид болон нэгдэхэд саад учруулах, вирусийн гаж хэсгүүдийн олшруулах, вирусээр өдөөгдөх эсийн уургуудийн нийлэгжилтийг бууруулахад оршино [7, 8, 53]. Эндоген интерфероны дархлаа зохицуулах үйлчлэл нь голчлон интерфероноор дамжин илрэх бөгөөд түүний түвшин өсөх нь Т эсийн дархлааг сэргээнэ. Үүнд: CD3-субпопуляци (Т-лимфоцит), CD4+ (Т-хелпер)-ын түвшин, CD16-гийн тоо хэмжээ (жинхэнэ киллер) өсөхөд нөлөөлөхөөс гадна А (IgA) иммуноглобулины нийлэгжилтийг нэмэгдүүлж, Е (IgE) имуноглобулины нийлэгжилтийг бууруулна. Эдгээр бэлдмэлүүд Th1/Th2 холимог дархлааны урвалыг болон нейтрофилийн гранулоцитүүд, фагацитозийг идэвхижүүлдэг байна. Үүнд эсийн хүчилтөрөгчийн генераци үзүүлэх интерфероны үйлчилгээ чухал нөлөөтэй [14, 43, 61].

Эндоген интерфероны нөлөөгөөр цусны эсүүд интерферон ялгаруулж эхлэх бөгөөд (ИФН). ИФН-1–тип, (ИФН-α/β оролцсон) нь цөмт эсүүдээс ялгарч халдварлагдсан эсүүдэд вирусийг шууд устгах үйлчилгээ үзүүлэх бөгөөд вирусийн эсрэг дохиоллын замын каскадыг идэвхижүүлэх хэлбэрээр, ойр орчмын эсүүдээр дамжин халдварлагдах үйл явцыг зогсоож, адаптив буюу олдмол дархлааны хариу урвал болох лимфоцитүүдын гаралтай ИФН-2-р тип-ИФН-γ-ийг өдөөнө [34,45,50]. Саяханаас 3-р төрөлд хамаарах ИФН-лямбда (ИФН-λ) буюу ИФН-1 таралттай уялдаатай интерфероныг илрүүлсэн бөгөөд эдгээр нь бүгд вирусийн болон халдварт бусад өвчний 1-р шугамын хамгаалалт юм.

ОХУ-ын Халдвар судлалын төвийн захирал Александр Гинцбург корона вирусийн халдварын эсрэг интерфероны индукторуудыг хэрэглэх нь амархан задардаг, харьцангуй хор нөлөөтэй интерфероноос илүү үр дүнтэй бөгөөд КОВИД-19 халдварын эхэн үеэс интерфероны индукторуудыг хэрэглэсэн бол өвчлөлийг 20-30%-иар бууруулж болох боломжтой байсан хэмээн мэдэгдсэн байна. ОХУ-ын БХЯ-ны 48-р Судалгааны төв хүрээлэнгээс хийсэн судалгааны дүгнэлтэд SARS-CoV-2-оор халдварлагдсан эсийн өсгөвөрт интерфероны индукторыг нэмэхэд вирусийн эс гэмтээх чадвар 100% буурч үржих чадвар 98% багасч байгаа тухай мэдээлсэн байна [1,12, 15, 41].

ОХУ-ын ШУА-ийн Сибирийн салбарын орлогч захирал Михаил Воевода «Өвөрмөц бус

дархлааны механизм нь өргөн хүрээний үйлчлэлтэй бөгөөд вирусийн тодорхой штам, хэлбэрээс үл хамаарана. Интерферон нь халдварын эхний цагуудад үүсч халдварын цааш өрнөх үйл явц, хүндрэл зэрэгт эерэг нөлөө үзүүлдэг учир вирусийн төрөл зүйл тогтоогдоогүй, халдварын хүчин зүйлийн эсрэг өвөрмөц эмчилгээ хэрэглэх боломжгүй нөхцөлд бие махбодийг вирусээс хамгаалах өвөрмөц бус тогтолцоог дэмжих арга замыг сонгох шаардлагатай гэжээ. Эндоген интерферон нь короновирусийн халдварын дараах нөхөн сэргээлтийн шатанд чухал үүрэгтэй.

Вирусийн цочмог халдварын үед интерферон, интерфероны индукторууд болон дархлаа зохицуулагч бэлдмэлүүдийг эмчилгээний зорилгоор өргөн хэрэглэж байна. Интерфероны индукторын давуу тал нь шаардлагатай түвшний эндоген интерфероныг нийлэгжүүлэхэд оршино. Нэг удаагийн ердийн эмчилгээний тунгаар хэрэглэхэд удаан хугацааны эндоген интерфероны ялгаралтыг хангах боломжтой. Зарим дархлаа зохицуулах бэлдмэлүүд нь залгиур эсүүд, жинхэнэ киллерүүдэд шууд үйлчилж эсрэг биетийг үүсэхэд түлхэц үзүүлдэг.

Covid-19 үед вирусийн эсрэг төрлөх дархлааны үүсгүүр интерфероны 1-р типийн ялгаралт удааширна [42]. Гаднын IFN-I биед их хэмжээтэй хуримтлагдсан нөхцөлд вирусийн титр нэмэгдэхийн хирээр эмгэг жамын «цитокины шуурга» үзэгдэлээр тайлбарлагдах ба иммунопатологийн үзүүлэлтээр илрэх, хүнд хэлбэрийн эмнэл зүйл илрэл үүсдэг болохыг эрдэмтэд тэмдэглэсээр байна.

Интерфероны индукторууд нь вирусийн штампаас үл хамааран 60-80% ийн үр дүнтэй үйлчлэл үзүүлдэг. Үүнд:

- Короновирусийн халдвар болон бусад амьсгалын замын вирусийн халдварын үед идэвхитэй үйлчилгээ үзүүлнэ.
- Хордлогын шинж, үрэвслийн илрэл болон өвчин үргэлжлэх хугацааг 30-50%-иар багасгах боломжтой.
- Амьсгалын замын вирусийн халдварын давтамжыг 2.5 дахин, өвчин үргэлжлэх хугацааг 2, 3 хоногоор багасгана.
- Амьсгалын замын вирусийн томуу, томуу төст халдвараас амжилттай хамгаалах боломжтой.
- Амьсгалын замын халдварын үед үүсэх бронхитын хүндрэлийн давтамж 1,4 дахин

буурна.

- Хүндрэлийн давтамж буурч, эмнэлэгт хэвтэх хугацаа 2,2 -3,1 хоногоор буурна.

Интерфероны индукторын үйлчлэл нь хүний биед нэвтэрсэн вирусийн геномын ДНХ, РНХ-г эвдэх замаар дарангуйлах үйлчлэлтэй бөгөөд бие махбодид өөрийн эндоген интерферон үүсгэж халдвартай тэмцэх хүчин зүйлийг сэргээх зориулалттай.

Covid-19-ын үед вирусийн эсрэг төрөлх дархлааны үүсгүүр интерфероны 1-р типийн ялгаралт удааширна. Гаднын IFN-I биед их хэмжээтэй хуримтлагдсан нөхцөлд вирусийн титр нэмэгдэх хирээр эмгэг жамын «цитокины шуурга» үзэгдэлээр тайлбарлагдах ба иммунопатологийн үзүүлэлтээр илрэх, хүнд хэлбэрийн эмнэлзүйн илрэл үүсдэг болохыг эрдэмтэд тэмдэглэсэн байна.

SARS-CoV-2 вирусийн ИФН-д үзүүлэх мэдрэгшил маш өндөр байдаг болохыг баталсан судалгаанууд олон байдаг ч SARS-CoV-2 вирус нь зөвхөн хучуур эс төдийгүй дархлааны тогтолцоог цочроох чадвартай ажээ [29,51,58]. SARS-CoV-2 вирусийн ИФН-д мэдрэг чанарыг шалгасан судалгаагаар вирусийн РНХ тоо ИФН-ээр баяжуулаагүй орчинд 3 дахин бага бөгөөд вирусийн репликаци 90%-иар багасч байжээ [5,12, 53].

Эндоген интерфероныг хэрэглэх зохистой нөхцөл нь өвчний ид оргил үе болон цитокины шуурга эхлэхийн өмнөх бүх үеүүд болон өвчний дараах үеийн нөхөн сэргээлтийн шат юм. Өвчний өмнөх үед хэрэглэсэн тохиолдолд дархлааны хамгаалах урвалыг бэхжүүлсэнээр вирусийн халдвараас сэргийлэх, хөнгөн хэлбэрээр өвчлөх, цитокины шуурга мэт хүндрэлээс зайлсхийх ач холбогдолтой.

Ном зүй

1. Александр Гинцбург., Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи «Интерферон может защищать от КОВИД-19», 01. 04. 2021
2. Анна Вайцеховская- Интерферон: мифы и реальность / 22 Interferons: myths and reality / Anna Vaitsekhovskaya”-Вестник ФЕРОНА 2019 №1 стр 22-25;
3. Гасилина.Е.С.,/Самарский государственный медицинский университет/ Для цитирования: Гасилина Е.С., Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия

- у детей с инфекцией КОВИД-19 // Эффективная фармакотерапия. Эффективная фармакотерапия., 2021. Том 17. № 12. Педиатрия; С. 14–22
4. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О., Биофармацевтическое исследование степени высвобождения 2-этил-6 метил-3-гидроксипиридина сукцината из интраназального геля методом диализа // Вестник Смоленской медицинской академии, 2018, Т.14, №4, С.165-170
 5. Грачёва А.В., Корчевая Е.Р., Кудряшова А.М., Борисова О.В., Петруша О.А., Смирнова Д.И., Чернышова И.Н., Свитич О.А., Зверев В.В., Файзулов Е.Б., Адаптация МТТ-теста для определения нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 ЖУРНАЛ МИКРОБИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИММУНОБИОЛОГИИ. 2021; 98(3) стр 153-265
 6. Доценко.Э.А., Рождественский.Д.А., Юпатов Г.И., Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства -Аллергология и Иммунология ВЕСТНИК ВГМУ, 2014, ТОМ 13, №3 стр 103-120
 7. Ершов.Ф.И., Наровлянский.А.Н., “Интерфероны и индукторы интерферонов” –ИММУНОТЕРАПИЯ-РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ., Под редакцией Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко Москва 2018 г., Глава 6 : стр-123-147
 8. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., “Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов” к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63(1): 10-8
 9. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. и др., Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза // Терапевтический архив., 2017. Т. 89. № 11. С. 14–20
 10. Комбарова.С.Ю., Алешкин.А.В., Новикова.Л.И., Бочкарева.С.С., Карпов.О.Э., Пулин.А.А., Орлова.О.А., Дятлов.И.А., Бикетов.С.Ф., Панферцев.Е.А., Горбатов.А.А., Лебедин.Ю.С., Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Ковид-19
 11. Костинов М.П. и др. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения КОВИД-19 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708>
 12. Логинова.С.Я., Щукина.В.Н., Савенко.С.В., Борисевич.С.В., Активность человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b in vitro в отношении вируса SARS-CoV-2/ ВОПРОСЫ ВИРУСЛОГИИ Том-66, № 2(2021)
 13. Малиновская В.В., Коржов И.В., Мосягин И.Г. Актуальные аспекты противовирусной терапии ОРВИ и гриппа в воинских коллективах // Морская медицина. 2020. Т. 6, № 1. С. 15–00
 14. Ольга Чижова “Интерферон: мировые исследования”-Вестник ФЕРОНА 2019 №1 стр 3-6
 15. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В.,- “Новая коронавирусная инфекция (КОВИД-19): клинико-эпидемиологические аспекты”. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 87-93
 16. Сизова Е.Н., Шмакова Л.Н., Видякина Е.В МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ SARS-CoV-2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Вятский медицинский вестник, № 3(67), 2020
 17. Симбирцев.А.С., Тотолян.А.А., Лекция: Коронавирусная инфекция КОВИД-19. Часть 6. Ст2-3 Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции А.С.Симбирцев, А.А.Тотолян Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (Россия, Санкт-Петербург)
 18. Суровенко Т.Н., Присеко Л.Г. Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике // Pacific Medical Journal, 2018, №. 4, С. 79–83
 19. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. — Смоленск, 2002. — 245 с
 20. Ученые нашли возможную причину самых тяжелых случаев КОВИД-19/ <https://www.forbes.ru/newsroom/obshchestvo/409941-u-virusa-est-odna-bolshaya-hitrost-uchenye-nashli-vozmozhnyyu-prichinu>
 21. Чубенко В.А., Иммуноterapia на основе

- цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ТНФ, КСФ, ИНТЕРФЕРОНЫ) Immunotherapy is based on cytokines (IL-1, IL-2, FNO, CSF, IFN) – Практическая онкология Т.17, №2-2016 стр 99-109
22. Alexandra C. Walls, Young-Jun Park, M. Alejandra Tortorici et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. doi:: 10.1101/2020.02.19.956581
 23. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status report. *Immunity*. 2020 Apr 14; 52(4): 583–589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007
 24. Andreakos E., Tsiodras S. КОВИД-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol. Med*. 2020; 12 (6): e12465. DOI: 10.15252/emmm.202012465
 25. Anne M. Pesenacker and Lucy R. Wedderburn* T regulatory cells in childhood arthritis – novel insights: expert reviews in molecular medicine <http://www.expertreviews.org/>
 26. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R. et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice // *J. Immunol*. May 1, 2016, 196 (1 Supplement) 63.10)
 27. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential noveletiology of fulminant myocarditis.// *Herz*. 2020;10.1007/s00059-020-04909-z. doi:10.1007/s00059-020-04909-z
 28. Christian Bundschuh, Margot Egger, Kurt Wiesinger et al. Evaluation of the EDI enzyme linked immunosorbent assays for the detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in human plasma. *Clinica Chimica Acta* Vol. 509, October 2020, Pages 79-82. doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.047
 29. Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Spijker R., Taylor-Phillips S., et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020; 6(6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
 30. Ellen F. Foxman, James A. Storer, Kiran Vanaja , Andre Levchenko and Akiko Iwasaki - Two interferon-independent double-stranded RNAinduced host defense strategies suppress the common cold virus at warm temperature 8496-8501 *PNAS Highlights*-Juli 26.2016 vol.113 no.30
 31. Fabrizio Chiodo et al. // Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // *BioRxiv*, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478)
 32. Flccc.net I-RECOVER · Версия 1 · 16 июня 2021 г. · Стр. 1/3
 33. Fan-Ngai I, Lung K-Ch., Yuk_Keung Tso E. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with КОВИД-19: an open-label, randomised, phase 2 trial//*The Lancet*, 2020, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
 34. Haruna Y., Inoue A. /// Minimal dose interferon suppository treatment suppresses viral replication with platelet counts and serum albumin levels increased in chronically hepatitis C virus-infected patients: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // *Journal of interferon & cytokine research*. – 2014. – Vol. 34. – №2. С.111–116
 35. Jelle van Schooten, Marlies M. van Haaren, Hui Li, Laura E. McCoy, Colin Havenar-Daughton, Christopher A. Cottrell, Judith A. Burger, Patricia van der Woude, Leanne C. Helgers, Ilhan Tomris, Celia C. Labranche, David C. Montefiori, Andrew B. Ward, Dennis R. Burton, John P. Moore, Rogier W. Sanders, Shane Crotty, George M. Shaw, Marit J. van Gijlswijk-Antibody responses induced by SHIV infection are more focused than those induced by soluble native HIV-1 envelope trimers in nonhuman primates *PLOS/Pathogens*-August,25,2021/1-22/ <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009736>
 36. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of КОВИД-19. *Viruses*. 2020; 12 (4): 372. DOI: 10.3390/v12040372
 37. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with КОВИД-19., *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1603– 1606. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1
 38. Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang et al. Antibody response to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease., 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>
 39. Kristen Orumaa · Margaret R. Dunne The role

- of unconventional T cells in КОВИД19 Irish Journal of Medical Science (1971)., <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02653-9>
40. Lewnard, J. A. et al. Theoretical Framework for Retrospective Studies of the Effectiveness of SARSCoV-2 Vaccines. *Epidemiology* 32, 508–517, doi:10.1097/EDE.0000000000001366 (2021)
 41. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19(3): 149–50., <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.
 42. Lythgoe M.P., Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the КОВИД-19 pandemic. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41(6): 363–82. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006>
 43. Miller.E.K., Hernandez.Z., Wimmenauer V., Shepherd B.E et al., A mechanistic role for type IIIIFN-X1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – №5. – P. 508–516
 44. Mihm S. КОВИД-19: Possible impact of the genetic background in IFNL genes on disease outcomes. *J. Innate Immun.* 2020; 12 (3): 273–274. DOI: 10.1159/000508076
 45. Oray M. et al. /// Interferon alpha for the treatment of cystoid macular edema associated with presumed ocular tuberculosis // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* – 2017. – Vol. 33. – №4. P. 304–312
 46. Ortiz A. and Fuchs S.Y. Anti-metastatic functions of type 1 interferons: Foundation for the adjuvant therapy of cancer., *Cytokine.* 2016 Jan 25. pii: S1043-4666(16)30010-2. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.010. [Epub ahead of print]. PMID: 26822709
 47. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy., *Nat Rev Cancer.* 2016. , Vol. 16, No. 3. , P. 131–144
 48. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy., *Nat Rev Cancer.* 2016 Feb 25;16(3):131–44. doi: 10.1038/nrc.2016.14. PMID: 26911188
 49. Pouwels, K. B. et al. Community prevalence of SARS-CoV-2 in England from April to November, 2020: results from the ONS Coronavirus Infection Survey. *Lancet Public Health* 6, E30–38, doi:10.1016/S2468-2667(20)30282-6 (2020)
 50. Rivas-Santiago C. E., Guerrero G. G. , IFN- α Boosting of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette Gьerin-Vaccine Promoted Th1 Type Cellular Response and Protection against M. tuberculosis Infection ., *BioMed research international.* , 2017
 51. Rogers T.F., Zhao F., Huang D., Beutler N., Burns A., He W.T., et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science.* 2020; 369(6506): 956–63 <https://www.science.org/lookup/doi/10.1126/science.abc7520>
 52. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Protecting and improving the nation's health Public Health England /Published: June 2021 PHE gateway number: GOV-8715 25
 53. Siddiqi H.K., Mehra M.R. КОВИД-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39(5): 405–7
 54. Stephanie J Hanna, Amy S Codd, Ester Gea-Mallorqui, D. Oliver Scourfield, Felix C Richter, Kristin Ladell, Mariana Borsa, Ewoud B Compeer, Owen R Moon, Sarah AE Galloway, Sandra Dimonte , Lorenzo Capitani , Freya R Shepherd, Joseph D Wilso, Lion FK Uhl The Oxford-Cardiff КОВИД-19 Literature Consortium/ T cell phenotypes in КОВИД-19 -The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press -T_cell_phenotypes_in_КОВИД-19.pdf
 55. Taghizadeh-Hesary F., Akbari H. The powerful immune system against powerful КОВИД-19: A hypothesis. *Med. Hypotheses.* 2020; 140: 109762. DOI: 10.1016/j.mehy.2020. 109762
 56. Ugur Sahin, Alexander Muik , Evelyn Derhovanessian, Isabel Vogler, Lena M. Kranz Concurrent human antibody and T H 1 type T-cell responses elicited by a КОВИД-19 RNA vaccine <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf>
 57. Vacchelli E., Aranda F., Bloy N., Buquй A., Cremer I., Eggermont A., Fridman W.H., Fucikova J., Galon J., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G. and Galluzzi L. Trial Watch-Immunostimulation with cytokines in cancer

- therapy // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5, No. 2 – P. e1115942–43
58. Vanderheiden A., Edara V.V., Floyd K., Kauffman R.C., Mantus G., Anderson E., et al. Development of a rapid focus reduction neutralization test assay for measuring SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Curr. Protoc. Immunol.* 2020; 131(1): e116
59. Vaninov N. In the eye of the КОВИД-19 cytokine storm. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (5): 277. DOI: 10.1038/s41577-020-0305-6
60. Yoriyuki Konno, et al., SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant., *BioRxiv*, May 12, 2020; doi: 10.1101/2020.05.11.088179
61. Zarogoulidis P. et al., The effect of combination IFN-alpha-2a with usual antituberculosis chemotherapy in non-responding tuberculosis and diabetes mellitus: a case report and review of the literature // *Journal of Chemotherapy*. – 2012. , Vol. 24., №3., P. 173–177
62. Zhi-Min Chen¹, Jun-Fen Fu¹, Qiang Shu, Ying-Hu Chen¹ et.al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus., *World Journal of Pediatrics* (2020) 16:240–246 <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>