

## Интерфероны лямбда – возможности терапевтического применения

Н.А. Кихтенко, Л.А. Олейник, В.К. Макаров, Е.П. Нагорская, П.Г. Мадонов

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

### Резюме

Интерфероны – группа белковых молекул, обладающих широким спектром воздействия на организм. Интерферон лямбда (интерферон III типа) открыт сравнительно недавно – около 20 лет назад – и является относительно малоизученным. Изучение его свойств и механизмов действия вызывает большой интерес, поскольку, обладая сходством с интерферонами I типа, интерферон лямбда имеет ряд отличительных особенностей, которые создают предпосылки для расширения его клинического применения. В частности, интерферон лямбда продуцируется не всеми клетками организма, а значит, имеет более целенаправленное воздействие, чем интерфероны I типа, что снижает системные побочные эффекты. Обзор посвящен биологической активности экзогенного интерферона лямбда, рассматриваются механизмы противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, иммуномодулирующей активности, а также возможности его применения в клинической практике при таких заболеваниях, как синдром Шегрена, atopическая астма, аутоиммунный артрит, различные опухоли, а также в отношении самых разных, как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, которые атакуют поверхности анатомических барьеров дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, гематоэнцефалического барьера и печени. Также рассматривается пегилированный рекомбинантный интерферон лямбда, для которого начаты клинические исследования, продемонстрировавшие более высокий профиль безопасности пегилированного интерферона лямбда по сравнению с пегилированным интерфероном альфа.

**Ключевые слова:** интерфероны лямбда, клиническое применение, иммунобиологическая терапия, противовирусная терапия, пегилированный интерферон лямбда.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Мадонов П.Г., e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Для цитирования:** Кихтенко Н.А., Олейник Л.А., Макаров В.К., Нагорская Е.П., Мадонов П.Г. Интерфероны лямбда – возможности терапевтического применения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (2): 15–23. doi: 10.15372/SSMJ20200202

## Interferons lambda – therapeutic application

N.A. Kikhtenko, L.A. Oleynik, V.K. Makarov, E.P. Nagorskaya, P.G. Madonov

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

### Abstract

Interferons are a group of protein molecules with a broad spectrum of effects on the human body. Interferon lambda (type III interferon) was discovered comparatively recently about 20 years ago and its action is still poorly understood. However, the study of its properties and mechanisms of action is of great interest, since it not only has similarity with type I interferons, but has a number of distinctive features that create prerequisites for expanding its clinical use. Particularly, interferon lambda is not produced by all cells of the body, and therefore has a more targeted effect and lower systemic side effects than type I interferons. This review considers the biological activity of exogenous interferon lambda: the mechanisms of its antiviral, antitumor, antifungal and immunomodulatory activity. The possibility of its use in clinical practice for the treatment of such diseases as Sjogren's syndrome, atopical asthma, autoimmune arthritis, various tumors, as well as against a various of RNA- and DNA-containing viruses that attack the anatomical barrier surface of the respiratory tract, gastrointestinal tract, blood-brain barrier and liver is discussed. This review also considers pegylated recombinant interferon lambda. Recent clinical studies have demonstrated a higher safety profile of pegylated interferon lambda compared with pegylated interferon alpha.

**Key words:** interferons lambda, clinical use, immunobiologic therapy, antiviral therapy, pegylated interferon lambda.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Madonov P.G., e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Citation:** Kikhtenko N.A., Oleynik L.A., Makarov V.K., Nagorskaya E.P., Madonov P.G. Interferones lambda – therapeutic application. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (2): 15–23. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200202

Несмотря на то что с момента открытия интерферонов лямбда (ИФН-λ) прошло уже 20 лет, только в октябре 2018 г. в Национальном институте здоровья США состоялась первая в истории встреча под названием «ИФН-λ: воздействие на болезни и терапевтический потенциал», посвященная исключительно ИФН-λ. Цель этого мероприятия заключалась в том, чтобы улучшить междисциплинарное взаимопонимание и способствовать сотрудничеству в исследованиях ИФН-λ, обладающих, по мнению участников встречи, огромным терапевтическим потенциалом для лечения онкологических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний [44].

Первые публикации, посвященные ИФН-λ, появились в 2002–2003 гг. [28, 53, 54], и в них было показано, что ИФН-λ (также известные как ИФН III типа) имеют значительное сходство с ИФН-α/β (ИФН I типа) в том, что они индуцируют экспрессию противовирусных и антипролиферативных генов хозяина путем передачи сигналов посредством пути JAK/STAT. В то же время было обнаружено, что в отличие от экспрессии рецептора ИФН-α/β, которая происходит практически во всех ядерных клетках, экспрессия рецептора ИФН-λ определяется преимущественно в крови человека, легких, поджелудочной железе, эпителиальных клетках слизистых оболочек, плаценте, яичниках, простате, тестикулярной ткани и кератиноцитах кожи и носит ткань-специфический характер [2, 32, 62]. При этом кинетика активации STAT ИФН-α и ИФН-λ и потенциал индуцированных ими генов отличаются: эффекторная функция генов ИФН-α нарастают и снижаются быстро, пикообразно, а генов ИФН-λ – нарастают постепенно и устойчиво [2, 21]. Влияние ИФН-λ на иммунную систему с момента их открытия является объектом пристального внимания, и в настоящее время существование такого воздействия неоспоримо, однако механизм, по которому ИФН-λ регулирует адаптивный иммунный ответ, до сих пор до конца не изучен [50, 58, 63]. ИФН-λ выявлен у широкого круга животных, при этом зарегистрировано его противоопухолевое, противовоспалительное и противовирусное действие [30]. Все это поставило перед исследователями закономерный вопрос: каким образом можно использовать экзогенный ИФН-λ для лечения забо-

леваний, при которых изменяется уровень эндогенного ИФН-λ?

**ИФН-λ и аутоиммунные заболевания.** Показано, что ИФН-λ играет роль в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как первичный синдром Шегрена, зачастую проявляющийся в виде синдрома сухого глаза и сухости полости рта [19], системная красная волчанка [45], ревматоидный артрит [11], системный склероз [14], а при псориазе повышенная выработка ИФН-λ обеспечивает защиту от сопутствующих вирусных инфекций кожи [59].

ИФН-λ играет защитную роль и при атопической астме [27]. В ходе эксперимента у мышей с бронхиальной астмой при интраназальном введении рекомбинантного ИФН-λ уменьшалось воспаление легочной ткани и значительно снижались уровни секреторируемого белка TSLP и IL-33 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Это доказывает, что компенсация ИФН-λ может ограничивать секрецию Th2-цитокинов в эпителии, а ИФН-λ являются критическими для ограничения Th2-опосредованных аллергических реакций при атопической астме [60].

В настоящее время показано, что нейтрофилы обладают восприимчивостью к ИФН-λ [50], что создает предпосылки для терапевтического применения ИФН-λ при лечении аутоиммунного артрита и других воспалительных заболеваний. При аутоиммунном артрите у мышей лечение ИФН-λ уменьшало рекрутирование нейтрофилов и приводило к улучшению исхода заболевания [8].

**ИФН-λ при онкологических заболеваниях.** Противоопухолевый эффект ИФН-λ показан на многих моделях опухолей, включая гепатоцеллюлярную карциному, рак легких, рак пищевода, рак молочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, фибросаркому и рак шейки матки, при этом ИФН-λ влиял как непосредственно на опухолевые клетки, так и на микроокружение опухоли, т.е. оказывал как прямые, так и опосредованные противоопухолевые эффекты. Прямое противоопухолевое действие ИФН-λ заключается в ингибировании пролиферации клеток, стимулировании апоптоза клеток и остановке клеточного цикла, опосредованное – активацию иммунных клеток и ингибирование ангиогенеза [29]. В связи с этим способность индуцировать выработ-

ку ИФН-λ онколитическими вирусами является одним из возможных объяснений механизма их противоопухолевого действия [61].

В то же время нельзя исключать двойную роль ИФН-λ при онкологических заболеваниях. Так, на модели рака мочевого пузыря показано, что ИФН-λ индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 9, тем самым способствуя миграции и инвазивности опухоли [34]; на моделях рака молочной железы собаки продемонстрировано, что выработка ИФН-λ миелоидными клетками-супрессорами индуцирует метастазирование рака посредством стимуляции ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода, инвазии и миграции опухолевых клеток [40]. Кроме того, *in vitro* обработка опухолевых клеток ИФН-λ увеличивает миграцию и образование канальцев [29]. Следовательно, хотя ИФН-λ выполняет роль супрессора опухоли, вероятно, на поздних стадиях заболевания он также действует как промотор рака, и это позволяет предположить, что для лечения некоторых распространенных вариантов злокачественных новообразований необходимо использование антагонистов ИФН-λ [29]. Таким образом, ИФН-λ становится фактором, который необходимо учитывать при разработке новых схем терапии рака [10].

#### **Противогрибковая активность ИФН-λ.**

Показано, что ИФН-λ играет важную роль в регуляции противогрибковых нейтрофилов, а внутрибрюшинное введение экзогенного ИФН-λ увеличивало выживаемость мышей при инфекции *Aspergillus fumigatus* [17].

**Противовирусная активность ИФН-λ.** После того как было установлено, что многие вирусы вызывают индукцию ИФН-λ у человека и животных, были проведены исследования по изучению противовирусного действия экзогенного ИФН-λ на моделях *in vitro* и *in vivo*. Противовирусная активность ИФН-λ *in vitro* исследована на различных культурах клеток в отношении самых разных, как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов: респираторного синцитиального вируса, вируса ящура, вируса Коксаки, вируса энцефаломиокардита, вируса осповакцины, вируса Хантан, вируса Апеу, вирусов гепатита В человека и уток, вируса гепатита С, вирусов герпеса, цитомегаловируса, вируса гриппа А, вируса везикулярного стоматита, парвовируса собак, ВИЧ-1, вируса лихорадки Западного Нила, вируса Конго-Крымской лихорадки, риновируса человека, вируса лимфоцитарного хориоменингита, вируса Ласса, вируса Денге, метапневмовируса человека, вируса эпидемической диареи свиней, вируса Нипах, вируса кори [13, 30, 35, 36, 52, 56, 57]. В ходе исследований была подтверждена зависимость про-

тективного противовирусного действия ИФН-λ от вида интерферона, модели вирусной инфекции и, что особенно важно, от типа хозяина и даже системы культивирования клеток [30]. Однако наибольший интерес представляют исследования влияния экзогенного ИФН-λ на течение вирусных инфекций *in vivo*.

Одним из первых сообщений о противовирусной активности ИФН-λ *in vivo* является публикация *Ank с соавт.* 2006 г. [4], где сообщается, что интравагинальная обработка самок мышей ИФН-λ до инфицирования вирусом простого герпеса второго типа предотвращает репликацию вируса в слизистых оболочках половых путей. В 2018 г. опубликованы материалы экспериментальной работы, в которой получены любопытные данные [3]: при острой герпесвирусной инфекции в пораженных вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) органах мышей при введении иммуностимулирующего препарата стимфорте (100 или 250 мкг/мышь) наблюдается усиление протеазной активности и появляются значительные количества гранзима В, следовательно, действие препарата направлено на активацию клеток-киллеров, играющих чрезвычайно важную роль в подавлении инфекции ВПГ-1. Несмотря на то что введение стимфорте (100 мкг/мышь) интактным мышам индуцирует продукцию интерферона β (ИФН-β) и не влияет на продукцию ИФН-λ, у зараженных ВПГ-1 животных после введения стимфорте продукция ИФН-β в сыворотке крови, головном мозге и легких падает, а ИФН-λ – достоверно растет. Этот эксперимент показывает, что в ответ на введение некоего ксенобиотика происходит быстрая экспрессия и выработка ИФН-λ.

Недавно появилось сообщение о том, что аналогичная обработка гормонозависимо защищает самок-мышей от вируса Зика [9]. Примечательно, что *in vitro* в отношении вируса простого герпеса II типа и цитомегаловируса выявлена лишь незначительная активность ИФН-λ, а в отношении вируса осповакцины *in vitro* такой активности не наблюдалось вовсе, хотя *in vivo* обнаружен значимый противовирусный эффект [5, 7]. Вероятно, это связано с тем, что в экспериментах *in vitro* проявляется преимущественно прямая противовирусная активность ИФН-λ, а в исследованиях *in vivo* – еще и способность стимулировать иммунную систему организма в целом в ответ на вторжение чужеродного агента.

Показано, что экзогенный ИФН-λ влияет на течение вирусных заболеваний **желудочно-кишечного тракта**. Так, подкожное введение ИФН-λ 10-дневным сосункам мышей обеспечивает защиту животных от ротавирусной инфек-

ции, эффективно подавляя репликацию вируса в тонком и толстом кишечнике [48]. Кроме того, установлено, что внутрибрюшинное введение ИФН-λ [43] или плазмиды, экспрессирующей ИФН-λ [51], предотвращает и излечивает персистирующую норовирусную инфекцию у мышей, препятствует выделению вируса в окружающую среду и его передаче от животного к животному. Аналогичное действие оказывает и стимуляция продуцирования ИФН-λ интраэпителиальными Т-клетками [55]. В то же время в отношении астровирусов, парвовирусов, энтеровирусов и аденовирусов человека, вызывающих тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, данные о чувствительности к ИФН-λ как на клеточных культурах, так и на животных моделях пока отсутствуют [33].

Интраназальное введение ИФН-λ мышам, инфицированным разными штаммами вируса гриппа, снижало вирусную нагрузку и способствовало выздоровлению [25, 38], в то время как аналогичное введение ИФН-α уменьшало вирусную нагрузку, но усугубляло течение болезни из-за увеличения секреции провоспалительных цитокинов в легких [15]. Показано также, что профилактическое введение ИФН-λ, как и ИФН-α, подавляло первоначальную репликацию вируса во всех частях дыхательных путей, но только ИФН-λ обеспечивал длительную противовирусную защиту в верхних дыхательных путях и блокировал передачу вируса. Таким образом, ИФН-λ выполняет решающую и избыточную функцию в верхних дыхательных путях, что значительно ограничивает передачу респираторных вирусов наивным контактам [26]. Кроме того, экзогенный ИФН-λ способствовал уменьшению тяжести заболевания, снижению титра вируса и воспалительного ответа в легких мышей, инфицированных метапневмовирусом человека [6].

На мышинной модели гриппа показано, что *Staphylococcus epidermidis*, который является одним из наиболее распространенных колонизаторов здоровой слизистой оболочки человека, в том числе в дыхательных путях, предотвращал распространение вируса гриппа в легкие путем модуляции ИФН-λ-зависимых врожденных иммунных механизмов в слизистой оболочке носа. Это наглядно демонстрирует роль бактериального комменсализма хозяина в формировании противовирусных реакций человека [24]. Мыши, получавшие с пищей молочнокислые бактерии, которые активируют плазмоцитоподобные дендритные клетки мыши и человека для экспрессии интерферонов I и III типа, показали значительное улучшение выживаемости, предотвращение потери веса и снижение показателей гистопато-

логии легких по сравнению с контрольными животными при инфицировании вирусом парагриппа мышей. Возможно, это происходит благодаря тому, что ИФН, экспрессируемые в кишечнике, могут доставляться в легкие и индуцировать ИФН-стимулируемые гены в легких [23].

Однако в отношении возможного будущего использования ИФН-λ при лечении гриппа следует проявлять осторожность, поскольку показано, что при серийных пассажах на линии клеток эпителия легких человека (Calu-3) в присутствии возрастающих концентраций рекомбинантного ИФН-λ1 вирус гриппа (штамм A/California/04/09, H1N1) развивал две мутации нейраминидазы, которые снижали чувствительность вируса гриппа к ИФН-λ более чем в 20 раз [22]. Кроме того, необходимо учитывать, что распространенным осложнением гриппа является бактериальная суперинфекция, которая усугубляет заболеваемость и смертность от вирусных заболеваний. ИФН-λ, индуцированный вирусом гриппа, способствует колонизации носа и последующей пневмонии вследствие суперинфекции *S. aureus* [47], а терапевтический ИФН-λ ухудшает бактериальный (*S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae*) клиренс при гриппе [49]. Это согласуется с предположением, что ИФН-λ снижает подвижность и функцию нейтрофилов в зараженном гриппом легком, что увеличивает бактериальную нагрузку во время суперинфекции [49]. Более того, на мышинной модели летального сепсиса, вызванного перевязкой слепой кишки и пункцией, показано, что нейтритализация ИФН-λ защищала мышей от летального сепсиса, что было связано с улучшенным бактериальным клиренсом и усиленной инфильтрацией нейтрофилов. В то же время введение рекомбинантного ИФН-λ увеличивало смертность, облегчало бактериальную диссимиляцию и ограничивало рекрутирование нейтрофилов. Это исследование свидетельствует, что ИФН-λ играет роль «вредного» медиатора во время сепсиса, и предлагает рассматривать его как потенциальную терапевтическую мишень для иммунотерапии при сепсисе [37].

Противовирусный эффект экзогенного ИФН-λ выявлен и в гематоэнцефалическом барьере, который защищает центральную нервную систему от вредных воздействий: введение ИФН-λ делает гематоэнцефалический барьер непроницаемым. Таким образом экзогенный ИФН-λ защищает мышей от летальной вирусной инфекции лихорадки Западного Нила [31] и вируса желтой лихорадки [16], поскольку снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера, ограничивая вирусную нейроинвазию, и понижает титры вируса в ЦНС. При этом в случае вируса



лихорадки Западного Нила использовался пегилированный ИФН-λ [31].

Примечательно, что противовирусной активности ИФН-λ против **гепатотропных вирусов**, таких как вирус лихорадки долины Рифт, вирус лихорадки Ласса или мутантный штамм вируса Thogoto, в экспериментах на мышах не выявлено [38, 39]. Однако в ходе дальнейших исследований обнаружено, что мышинные гепатоциты, в отличие от гепатоцитов человека, не отвечают на ИФН-λ *in vivo* [21]. Это означает, что результаты экспериментов по противовирусной активности, полученные на животных, надо проецировать на людей очень осторожно, принимая во внимание различия в ИФН-λ у мышей и человека. При этом, выполняя эксперименты на мышах, исследователи могут недооценивать роль ИФН-λ, поскольку у мышей, в отличие от человека, отсутствует ИФН-λ1 [30]. Наиболее ярким подтверждением этого является тот факт, что до клинических исследований к настоящему времени доведен только один препарат – пегилированный интерферон лямбда-1а (PEG-IFN-λ1а, BMS-914143) компании Bristol-Myers Squibb (США) для лечения больных хроническим гепатитом С [44].

**Пегилированный ИФН-λ.** Запатентованный компанией ZymoGenetics и Bristol-Myers Squibb (США) препарат ИФН-λ представляет собой химически пегилированный рекомбинантный ИФН-λ для парентерального введения. Он предназначен для лечения и профилактики вирусных гепатитов у не получавшего лекарственной терапии человека, который инфицирован или для которого существует риск инфекции [20]. Препарат рассматривался в качестве более безопасной альтернативы лекарственным препаратам ИФН-α при лечении некоторых вирусных инфекций. Начаты клинические исследования, направленные на лечение гепатита В [46] и гепатита С [18, 42], которые продемонстрировали, что пегилированный ИФН-λ имеет действительно более высокий профиль безопасности по сравнению с пегилированным ИФН-α [12, 41], однако он признан менее эффективным в лечении этих инфекций, чем недавно появившиеся препараты прямого противовирусного действия [44]. Тем не менее работы по поиску вариантов рекомбинантного ИФН-λ продолжают [64].

В России также разработан ИФН-λ, пегилированный посредством технологии электронно-лучевого синтеза [1]; полученный препарат сохраняет свою противовирусную активность в отношении вируса гепатита С, при этом его главное отличие от зарубежного аналога, требующего подкожного введения в течение длительного времени, заключается в возможности перорального

использования, поскольку его биодоступность при пероральном применении составляет не менее 10 % [1].

## Заключение

По результатам проведенных с момента открытия ИФН-λ исследований ни у кого не возникает сомнений, что ИФН-λ полифункциональны. Достаточно широко и подробно изучена роль ИФН-λ как интерферона, подавляющего вирусные инфекции на поверхностях анатомических барьеров дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, гематоэнцефалического барьера и печени. Относительно недавно появились работы об иммуномодулирующей роли ИФН-λ и его прямых и опосредованных эффектах на функции иммунных клеток в различных воспалительных условиях, объяснившие тем самым более высокий профиль безопасности по сравнению с нежелательными провоспалительными эффектами ИФН-α. Интересные данные в области онкологии и аутоиммунной патологии, а также наличие готовых пегилированных форм ИФН-λ, уже прошедших клинические исследования и показавших в них более высокий профиль безопасности, чем пегилированный ИФН-α, открывают научные и клинические горизонты для изучения и применения ИФН-λ. При этом необходимо быть аккуратными и внимательными при разработке новых лекарственных средств на основе ИФН-λ, поскольку механизмы его действия до конца не изучены и могут выявиться неожиданные побочные действия новых препаратов.

## Список литературы / References

1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Шерстобоев Е.Ю. Пегилированный интерферон лямбда, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении, и способ его получения. Пат. РФ 2678332; Оpubл. 28.01.2019.  
Artamonov A.V., Bekarev A.A., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Kinsht D.N., Madonov P.G., Sherstoboev E.Yu. Pegylated interferon lambda for oral administration, and method for producing same. Patent 2678332 RF; Publ. 28.01.2019. [In Russian].
2. Григорян С.С. Интерфероны лямбда (3-й тип интерферонов) и вирусные инфекции. *Интерферон-2011*: сб. науч. ст. М., 2012. 512 с.  
Grigoryan S.S. Interferon lambda (3rd type of interferons) and viral infections. *Interferon-2011*: coll. sci. papers. Moscow, 2012. 512. P. 63–72. [In Russian].
3. Мальдов Д.Г., Андропова В.Л., Григорян С.С., Исаева Е.И., Балакина А.А., Терентьев А.А., Ильи-

- чѐв А.В., Галегов Г.А. Механизм действия стимфорте на герпесвирусную инфекцию. *Вопр. вирусологии*. 2018; 63 (5): 218–222. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-218-223
- Maldov D.G., Andronova V.L., Grigoryan S.S., Isaeva E.I., Balakina A.A., Terentev A.A., Ilchev A.V., Galegov G.A. The mechanism of stimforte action on herpesvirus infection. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2018; 63 (5): 218–222. [In Russian]. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-218-223
4. Ank N., West H., Bartholdy C., Eriksson K., Thomsen A.R., Paludan S.R. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections *in vivo*. *J. Virol.* 2006; 80 (9): 4501–4509. doi: 10.1128/JVI.80.9.4501-4509.2006
5. Bandi P., Pagliaccetti N.E., Robek M.D. Inhibition of type III interferon activity by orthopoxvirus immunomodulatory proteins. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (3): 123–134. doi: 10.1089/jir.2009.0049
6. Baños-Lara Mdel R., Harvey L., Mendoza A., Simms D., Chouljenko V.N., Wakamatsu N., Kousoulas K.G., Guerrero-Plata A. Impact and regulation of lambda interferon response in human metapneumovirus infection. *J. Virol.* 2015; 89 (1): 730–742. doi: 10.1128/JVI.02897-14
7. Bartlett N.W., Buttigieg K., Kotenko S.V., Smith G.L. Murine interferon lambdas (type III interferons) exhibit potent antiviral activity *in vivo* in a poxvirus infection model. *J. Gen. Virol.* 2005; 86 (6): 1589–1596. doi: 10.1099/vir.0.80904-0
8. Blazek K., Eames H.L., Weiss M., Byrne A.J., Perocheau D., Pease J.E., Doyle S., McCann F., Williams R.O., Udalova I.A. IFN- $\lambda$  resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1b production. *J. Exp. Med.* 2015; 212: 845–853. doi: 10.1084/jem.20140995
9. Caine E.A., Scheaffer S.M., Arora N., Zaitsev K., Artyomov M.N., Coyne C.B., Moley K.H., Diamond M.S. Interferon lambda protects the female reproductive tract against Zika virus infection. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 280. doi: 10.1038/s41467-018-07993-2
10. Carrick D.M. Interferon lambda: an immune system factor that cancer epidemiologists should consider. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2019; 39 (10): 592–593. doi: 10.1089/jir.2019.0033 [Epub ahead of print]
11. Castillo-Martínez D., Juárez M., Patlán M., Páez A., Massó F., Amezcua-Guerra L.M. Type-III interferons and rheumatoid arthritis: Correlation between interferon lambda 1 (interleukin 29) and antimutated citrullinated vimentin antibody levels. *Autoimmunity*. 2017; 50 (2): 82–85. doi: 10.1080/08916934.2017.1289181
12. Chan H.L.Y., Ahn S.H., Chang T.T., Peng C.Y., Wong D., Coffin C.S., Lim S.G., Chen P.J., Janssen H.L.A., Marcellin P., Serfaty L., Zeuzem S., Cohen D., Critelli L., Xu D., Wind-Rotolo M., Cooney E.; LIRA-B Study Team. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). *J. Hepatol.* 2016; 64 (5): 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2015.12.018
13. Cui L., Yu F., Ma J., Pei H., Zuo L. Effects of DENV-2 infection on the expression of IL-29 in primary HUVECs cultured on hydrogel substrates. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology (China)*. 2015; 35 (1): 7–13. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-5101.2015.01.002
14. Dantas A.T., Gonçalves S.M., Pereira M.C., de Almeida A.R., Marques C.D., Rego M.J., Pitta Ida R., Duarte A.L., Pitta M.G. Interferons and systemic sclerosis: correlation between interferon gamma and interferon-lambda 1 (IL-29). *Autoimmunity*. 2015; 48 (7): 429–433. doi: 10.3109/08916934.2015.1054028
15. Davidson S., McCabe T.M., Crotta S., Gad H.H., Hessel E.M., Beinke S., Hartmann R., Wack A. IFN $\lambda$  is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN $\alpha$  treatment. *EMBO Mol. Med.* 2016; 8 (9): 1099–112. doi: 10.15252/emmm.201606413
16. Douam F., Soto Albrecht Y.E., Hrebikova G., Sadimin E., Davidson C., Kotenko S.V., Ploss A. Type III interferon-mediated signaling is critical for controlling live attenuated yellow fever virus infection *in vivo*. *MBio*. 2017; 8 (4): e00819-17. doi: 10.1128/mBio.00819-17
17. Espinosa V., Dutta O., McElrath C., Du P., Chang Y.J., Ciccirelli B., Pitler A., Whitehead I., Obar J.J., Durbin J.E., Kotenko S.V., Rivera A. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal immunity. *Sci. Immunol.* 2017; 2 (16): ean5357. doi: 10.1126/sciimmunol.aan53
18. Flisiak R., Shiffman M., Arenas J., Cheinquer H., Nikitin I., Dong Y., Rana K., Srinivasan S. A randomized study of peginterferon lambda-1a compared to peginterferon alfa-2a in combination with ribavirin and telaprevir in patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0164563. doi: 10.1371/journal.pone.0164563
19. Ha Y.J., Choi Y.S., Kang E.H., Chung J.H., Cha S., Song Y.W., Lee Y.J. Increased expression of interferon- $\lambda$  in minor salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome and its synergic effect with interferon- $\alpha$  on salivary gland epithelial cells. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (Suppl. 112, 3): 31–40.
20. Hausman D.F., Dodds M.G. Use of pegylated type III interferons for the treatment of hepatitis C. Patent WO2009149377A1; Publ. 10.12.2009.
21. Hermant P., Michiels T. Interferon- $\lambda$  in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J. Innate Immun.* 2014; 6: 563–574. doi: 10.1159/000360084
22. Ilyushina N.A., Lugovtsev V.Y., Samsonova A.P., Sheikh F.G., Bovin N.V., Donnelly R.P. Generation and characterization of interferon-lambda 1-resistant H1N1 influenza A viruses. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0181999. doi: 10.1371/journal.pone.0181999

23. Jounai K., Sugimura T., Ohshio K., Fujiwara D. Oral administration of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 enhances lung immune response resulting in protection from murine parainfluenza virus infection. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119055. doi: 10.1371/journal.pone.0119055
24. Kim H.J., Jo A., Jeon Y.J., An S., Lee K.M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* enhances interferon- $\lambda$ -dependent immunity against influenza virus. *Microbiome*. 2019; 7 (1): 80. doi: 10.1186/s40168-019-0691-9
25. Kim S., Kim M.J., Kim C.H., Kang J.W., Shin H.K., Kim D.Y., Won T.B., Han D.H., Rhee C.S., Yoon J.H., Kim H.J. The superiority of IFN- $\lambda$  as a therapeutic candidate to control acute influenza viral lung infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2017; 56 (2): 202–212. doi: 10.1165/rcmb.2016-0174OC
26. Klinkhammer J., Schnepf D., Ye L., Schwadlerlapp M., Gad H.H., Hartmann R., Garcin D., Mahlaköiv T., Staeheli P. IFN- $\lambda$  prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*. 2018; 7: e33354. doi: 10.7554/eLife.33354
27. Koch S., Finotto S. Role of interferon-I in allergic asthma. *J. Innate Immun.* 2015; 7: 224–230. doi: 10.1159/000369459
28. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., Lewis-Antes A., Shen M., Shah N.K., Langer J.A., Sheikh F., Dickensheets H., Donnelly R.P. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* 2003; 4 (1): 69–77. doi: 10.1038/ni875
29. Lasfar A., Zloza A., Silk A.W., Lee L.Y., Cohen-Solal K.A. Interferon lambda: toward a dual role in cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39 (1): 22–29. doi: 10.1089/jir.2018.0046
30. Lazear H.M., Nice T.J., Diamond M.S. Interferon- $\lambda$ : immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity*. 2015; 43 (1): 15–28. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.001
31. Lazear H.M., Daniels B.P., Pinto A.K., Huang A.C., Vick S.C., Doyle S.E., Gale M.Jr., Klein R.S., Diamond M.S. Interferon- $\lambda$  restricts West Nile virus neuroinvasion by tightening the blood-brain barrier. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7: 284ra59. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4304
32. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019; 50 (4): 907–923. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.025
33. Lee S., Baldrige M.T. Interferon-lambda: a potent regulator of intestinal viral infections. *Front. Immunol.* 2017; 8: 749. doi: 10.3389/fimmu.2017.00749
34. Lee S.J., Lee E.J., Kim S.K., Jeong P., Cho Y.H., Yun S.J., Kim S., Kim G.Y., Choi Y.H., Cha E.J., Kim W.J., Moon S.K. Identification of pro-inflammatory cytokines associated with muscle invasive bladder cancer; the roles of IL-5, IL-20, and IL-28A. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e40267. doi: 10.1371/journal.pone.0040267
35. Li L., Fu F., Xue M., Chen W., Liu J., Shi H., Chen J., Bu Z., Feng L., Liu P. IFN-lambda preferably inhibits PEDV infection of porcine intestinal epithelial cells compared with IFN-alpha. *Antiviral Res.* 2017; 140: 76–82. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.012
36. Li Z., Lu X., Zhu Y., Cheng P., Liu S., Zhang Y., Tang J., Yang S., Zhou L. Lambda-interferons inhibit herpes simplex virus type 2 replication in human cervical epithelial cells by activating the JAK/STAT pathway. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2017; 70 (4): 416–422. doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.465
37. Luo Q., Liu Y., Liu S., Yin Y., Xu B., Cao J. Interleukin 28 is a potential therapeutic target for sepsis. *Clin. Immunol.* 2019; 205: 29–34. doi: 10.1016/j.clim.2019.05.012
38. Mordstein M., Kochs G., Dumoutier L., Renaud J.C., Paludan S.R., Klucher K., Staeheli P. Interferon-lambda contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. *PLoS Pathog.* 2008; 4: e1000151. doi: 10.1371/journal.ppat.1000151
39. Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V., Jessen B., Rieger T., Falcone V., Sorgeloos F., Ehl S., Mayer D., Kochs G. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J. Virol.* 2010; 84: 5670–5677. doi: 10.1128/JVI.00272-10
40. Mucha J., Majchrzak K., Taciak B., Hellmén E., Król M. MDSCs mediate angiogenesis and predispose canine mammary tumor cells for metastasis via IL-28/IL-28RA (IFN- $\lambda$ ) signaling. *PLoS ONE*. 2014; 9 (7): e103249. doi: 10.1371/journal.pone.0103249
41. Muir A.J., Arora S., Everson G., Flisiak R., George J., Ghalib R., Gordon S.C., Gray T., Greenbloom S., Hassanein T., Hillson J., Horga M.A., Jacobson I.M., Jeffers L., Kowdley K.V., Lawitz E., Lueth S., Rodriguez-Torres M., Rustgi V., Shemanski L., Shiffman M.L., Srinivasan S., Vargas H.E., Vierling J.M., Xu D., Lopez-Talavera J.C., Zeuzem S. EMERGE study group. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J. Hepatol.* 2014; 61 (6): 1238–1246. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.022
42. Nelson M., Rubio R., Lazzarin A., Romanova S., Luetkemeyer A., Conway B., Molina J.M., Xu D., Srinivasan S., Portsmouth S. Safety and efficacy of pegylated interferon lambda, ribavirin, and daclatasvir in HCV and HIV-coinfected patients. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37 (3): 103–111. doi: 10.1089/jir.2016.0082
43. Nice T.J., Baldrige M.T., McCune B.T., Norman J.M., Lazear H.M., Artyomov M., Diamond M.S., Virgin H.W. Interferon- $\lambda$  cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity. *Science*. 2015; 347: 269–273. doi: 10.1126/science.1258100



44. O'Brien T.R., Young H.A., Donnelly R.P., Prokunina-Olsson L. Meeting overview: interferon lambda-disease impact and therapeutic potential. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39 (10): 586–591. doi: 10.1089/jir.2019.0018
45. Oke V., Brauner S., Larsson A., Gustafsson J., Zickert A., Gunnarsson I., Svenungsson E. IFN- $\lambda$ 1 with Th17 axis cytokines and IFN- $\alpha$  define different subsets in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19 (1): 139–151. doi: 10.1186/s13075-017-1344-7
46. Phillips S., Mistry S., Riva A., Cooksley H., Hadzhiolova-Lebeau T., Plavova S., Katzarov K., Simonova M., Zeuzem S., Woffendin C., Chen P.J., Peng C.Y., Chang T.T., Lueth S., de Knecht R., Choi M.S., Wedemeyer H., Dao M., Kim C.W., Chu H.C., Wind-Rotolo M., Williams R., Cooney E., Chokshi S. Peg-interferon lambda treatment induces robust innate and adaptive immunity in chronic hepatitis b patients. *Front. Immunol.* 2017; 8: 621. doi: 10.3389/fimmu.2017.00621
47. Planet P.J., Parker D., Cohen T.S., Smith H., Leon J.D., Ryan C., Hammer T.J., Fierer N., Chen E.I., Prince A.S. Lambda interferon restructures the nasal microbiome and increases susceptibility to *Staphylococcus aureus* superinfection. *MBio.* 2016; 7 (1): e01939-15. doi: 10.1128/mBio.01939-15
48. Pott J., Mahlakoiv T., Mordstein M., Duerr C.U., Michiels T., Stockinger S., Staeheli P., Hornef M.W. IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (19): 7944–7949. doi: 10.1073/pnas.1100552108
49. Rich H.E., McCourt C.C., Zheng W.Q., McHugh K.J., Robinson K.M., Wang J., Alcorn J.F. Interferon lambda inhibits bacterial uptake during influenza superinfection. *Infect. Immun.* 2019; 87 (5): e00114–19. doi: 10.1128/IAI.00114-19
50. Rivera A. Interferon lambda's new role as regulator of neutrophil function. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39 (10): 609–617. doi: 10.1089/jir.2019.0036
51. Rocha-Pereira J., Jacobs S., Noppen S., Verbeken E., Michiels T., Neyts J. Interferon lambda (IFN- $\lambda$ ) efficiently blocks norovirus transmission in a mouse model. *Antiviral Res.* 2018; 149: 7–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2017
52. Sauerhering L., Müller H., Behner L., Elvert M., Fehling S.K., Strecker T., Maisner A. Variability of interferon- $\lambda$  induction and antiviral activity in Nipah virus infected differentiated human bronchial epithelial cells of two human donors. *J. Gen. Virol.* 2017; 98 (10): 2447–2453. doi: 10.1099/jgv.0.000934
53. Sheppard P.O., Fox B.A., Klucher K.M., Taft D.W., Kindsvogel W.R. Cytokine protein family. Patent WO2002086087 US; Publ. 31.10.2002.
54. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Henderson K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E., Kuestner R., Garrigues U., Birks C., Roraback J., Ostrander C., Dong D., Shin J., Presnell S., Fox B., Haldeman B., Cooper E., Taft D., Gilbert T., Grant F.J., Tackett M., Krivan W., Mcknight G., Clegg C., Foster D., Klucher K.M. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 63–68. doi: 10.1038/ni873
55. Swamy M., Abeler-Dörner L., Chettle J., Mahlaköiv T., Goubau D., Chakravarty P., Ramsay G., Reis E., Sousa C., Staeheli P., Blacklaws B.A., Heeney J.L., Hayday A.C. Intestinal intraepithelial lymphocyte activation promotes innate antiviral resistance. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7090. doi: 10.1038/ncomms8090
56. Taniguchi M., Yanagi Y., Ohno S. Both type I and type III interferons are required to restrict measles virus growth in lung epithelial cells. *Arch. Virol.* 2019; 164 (2): 439–446. doi: 10.1007/s00705-018-4087-0
57. Wang X., Wang H., Liu M.Q., Li J.L., Zhou R.H., Zhou Y., Wang Y.Z., Zhou W., Ho W.Z. IFN- $\lambda$  inhibits drug-resistant HIV infection of macrophages. *Front. Immunol.* 2017; 8: 210. doi: 10.3389/fimmu.2017.00210
58. Wieland S.F., Heim M.H. The IFN- $\lambda$  pony express. *Nat. Immunol.* 2019; 20 (5): 522–524. doi: 10.1038/s41590-019-0362-9
59. Wolk K., Witte K., Witte E., Raftery M., Kokolakis G., Philipp S., Schonrich G., Warszawska K., Kirsch S., Prosch S., Sterry W., Volk H.D., Sabat R. IL-29 is produced by T(H)17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (204): 204–129. doi: 10.1126/scitranslmed.3006245
60. Won J., Gil C.H., Jo A., Kim H.J. Inhaled delivery of Interferon-lambda restricts epithelial-derived Th2 inflammation in allergic asthma. *Cytokine.* 2019; 119: 32–36. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.010
61. Wongthida P., Diaz R.M., Galivo F., Kottke T., Thompson J., Pulido J., Pavelko K., Pease L., Melcher A., Vile R. Type III IFN interleukin-28 mediates the antitumor efficacy of oncolytic virus VSV in immune-competent mouse models of cancer. *Cancer Res.* 2010; 70 (11): 4539–4549. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4658
62. Yang K., Puel A., Zhang S., Eidenschenk C., Ku C.L., Casrouge A., Picard C., von Bernuth H., Senchal B., Plancoulaine S., Al-Hajjar S., Al-Ghonaium A., Maródi L., Davidson D., Speert D., Roifman C., Garty B.Z., Ozinsky A., Barrat F.J., Coffman R.L., Miller R.L., Li X., Lebon P., Rodriguez-Gallego C., Chapel H., Geissmann F., Jouanguy E., Casanova J.L. Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses. *Immunity.* 2005; 23 (5): 465–478. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.016
63. Ye L., Schnepf D., Becker J., Ebert K., Tanriver Y., Bernasconi V., Gad H.H., Hartmann R., Lycke N., Staeheli P. Interferon- $\lambda$  enhances adaptive mucosal immunity by boosting release of thymic stromal lymphopoietin. *Nat. Immunol.* 2019; 20 (5): 593–601. doi: 10.1038/s41590-019-0345-x



64. Yu D., Zhao M., Dong L., Zhao L., Zou M., Sun H., Zhang M., Liu H., Zou Z. Design and evaluation of novel interferon lambda analogs with enhanced antiviral activity and improved drug attributes . *Drug. Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 163–182. doi: .2147/DDDT.S91455

**Сведения об авторах:**

**Николай Андреевич Кихтенко**, e-mail: dr.kikhtenko@gmail.com  
**Лариса Алексеевна Олейник**, e-mail: larysa.oleynik@gmail.com  
**Вячеслав Константинович Макаров**, e-mail: kaffarm@yandex.ru  
**Елизавета Петровна Нагорская**, e-mail: kaffarm@yandex.ru  
**Павел Геннадьевич Мадонов**, д.м.н., e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Nikolai A. Kikhtenko**, e-mail: dr.kikhtenko@gmail.com  
**Larisa A. Oleynik**, e-mail: larysa.oleynik@gmail.com  
**Vyacheslav K. Makarov**, e-mail: kaffarm@yandex.ru  
**Elizaveta P. Nagorskaya**, e-mail: kaffarm@yandex.ru  
**Pavel G. Madonov**, doctor of medical sciences, e-mail: pmadonov@yandex.ru

*Поступила в редакцию* 04.12.2019  
*После доработки* 24.12.2019  
*Принята к публикации* 02.03.2020

*Received* 04.12.2019  
*Revision received* 24.12.2019  
*Accepted* 02.03.2020