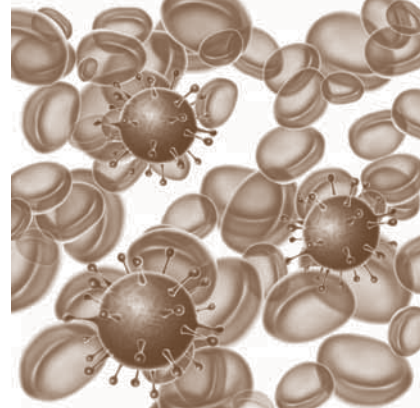


Открытие интерферона и его клиническое применение



Л.А. Денисов,
И.В. Шолохов

Биотехнологическая компания ФИРН М, Москва

Настоящий обзор посвящен истории открытия интерферона и его терапевтическому применению. Впервые интерфероны были описаны 60 лет назад как мощные противовирусные средства, относящиеся к первой линии защиты организма. В работе представлен отечественный и международный опыт интраназального применения интерферона альфа-2b для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Проведен анализ эффективности малых доз интерферона при данных заболеваниях. Установлено, что постконтактная профилактика с использованием интраназального интерферона способна обеспечить эффективную стратегию борьбы с ОРВИ и гриппом. В последние годы были созданы новые препараты на основе рекомбинантного интерферона альфа-2b для лечения острых респираторных заболеваний, вирусных заболеваний глаз, герпетических поражений кожи и слизистых, аллергических и гинекологических заболеваний. Благодаря накопленному опыту применения интерферона открывается новая глава в дальнейшем изучении природных свойств данного белка и использования его в лечении различных заболеваний человека.

Ключевые слова:

интерферон, история, вирусные инфекции, стандарты интерферонов

Interferon discovery and its clinical experience

L.A. Denisov, I.V. Sholokhov

Biotechnology Company FIRN M, Moscow

This review focuses on the discovery history of interferon and its therapeutic use. Interferons were first described 60 years ago as potent antiviral agents related to the body's first line of defense. This paper presents the domestic and international experience with the use of intranasal interferon alpha-2b for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections (ARVI). The analysis of low-dose interferon efficacy in the treatment of these diseases is given. It was found that post-exposure prophylaxis with the intranasal interferon provides an effective strategy against ARVI and influenza. In recent years new interferon-based medications have been created for the treatment of acute respiratory viral diseases, viral eye diseases, skin and mucosal herpes infections, allergies and gynecological diseases. Due to the accumulated knowledge and experience we can open a new chapter in the further research of interferons' natural properties and their use in the treatment of various human diseases.

Keywords:

interferon, history, viral infections, interferon standards

Задолго до обнаружения интерферона (ИФН) было известно явление интерференции (взаимного подавления) вирусов, заключающееся в невосприимчивости животных, инфицированных вирусом одного типа, к вирусам другого типа. Природа данного феномена долго оставалась не выясненной.

Вечером 6 ноября 1956 г. английский вирусолог Алик Айзекс, занимавшийся изучением феномена вирусной интерференции, записал в своем блокноте необычную фразу: «в поисках интерферона». Этим шутивным словом, придуманным швейцарским ученым Жаном Линдеманном, соавтором открытия эндогенного фактора противовирусной

защиты, начинается первая глава в истории изучения и клинического применения основного противовирусного средства современности [1].

В 1957 г. в журнале «Proceedings of the Royal Society» Алик Айзекс и Жан Линдемманн опубликовали две статьи, посвященные открытию и изучению белка ИФН [2, 3]. Авторы описывали ИФН как «белок, значительно меньший, чем иммуноглобулины, который производится клетками различных видов животных после заражения живыми или инактивированными вирусами; способный ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках тех же видов животных, в дозах, нетоксичных для клеток».

Эти работы открыли эру ИФН. Человечество обрело мощное естественное средство в борьбе с вирусными инфекциями. Важность открытия подтверждается тем, что уже в 1959 г. для координации научной программы исследований был образован Научный комитет по интерферону (далее – Комитет), который возглавил Алик Айзекс. Комитет сфокусировал свои задачи на развитии методов продукции ИФН и его очистки. В первую очередь Комитет сосредоточился на проблеме видоспецифичности в связи с необходимостью получения препарата ИФН, пригодного для человека.

Из соображений видового сходства приматов первое испытание на добровольцах было предпринято с ИФН, полученным на клетках обезьян. В июне 1960 г. Д.А. Тиррелл информировал Комитет о проведении эксперимента с обезьяньим ИФН на добровольцах из числа сотрудников своей лаборатории. За несколько дней до заседания Комитета сам Тиррелл, а также отдельные члены комитета ввели себе интраназально небольшое количество обезьяньего ИФН. Непосредственно перед заседанием участников эксперимента заразили вирусом Коксаки, вызывающим простуду. Через несколько месяцев Д.А. Тиррелл доложил: несмотря на то, что в назальных смывах у всех участников эксперимента был выявлен вирус возбудителя, заболел только он один. При этом побочные эффекты действия ИФН обнаружены не были.

На основании полученных данных члены Комитета одобрили проведение официальных испытаний ИФН на добровольцах. Результаты испытаний были опубликованы в журнале «Lancet» в апреле 1962 г., где был показан адьювантный эффект ИФН при вакцинации [4].

За прошедшее с момента открытия ИФН время были обнаружены и изучены различные белки ИФН. В организме человека их вырабатывается около 20 видов – целое семейство. В начале 1960-х гг. ИФН классифицировали по клеткам-продуцентам: лейкоцитарный (ИФН- α), фибробластный (ИФН- β) и иммунный (ИФН- γ). На сегодняшний день ИФН подразделяют по принципу иммуногенных свойств и отличий в генных последовательностях, которые кодируют разные популяции молекул ИФН. В зависимости от этих признаков, а также от физико-химических характеристик, механизма действия и на основании ряда других факторов ИФН подразделяют на 3 типа – I, II, III.

ИФН I типа (α , β , ω , ϵ) продуцируются и секретируются большинством клеток организма в ответ на действие виру-

сов и некоторых других агентов. К ИФН II типа относится ИФН- γ , который продуцируется клетками иммунной системы в ответ на действие чужеродных агентов. К III типу относится недавно открытый ИФН- λ .

С медицинской точки зрения наиболее важна противовирусная функция ИФН I типа. Механизм их действия схематически представлен на рис. 1.

Лейкоцитарный интерферон: лечение и профилактика вирусных заболеваний

Вначале в медицинскую практику нашей страны были внедрены природные ИФН- α , вырабатываемые лейкоцитами.

Широкое применение человеческого лейкоцитарного ИФН в лечебных и профилактических целях началось в СССР в конце 1960-х гг. под руководством В.Д. Соловьева, предложившего оригинальную технологию производства препарата на лейкоцитах плацентарной крови, собиравшейся от родильниц в отдельных городах страны. Продукцию ИФН в лейкоцитах стимулировали вирусом Ньюкасл [6].

Во время эпидемии гриппа Гонконг в Советском Союзе в 1969 г. провели успешное испытание человеческого лейкоцитарного ИФН. В исследованиях приняли участие 14 тыс. человек разных возрастных групп. При интраназальном введении препарата (в дозе 128 ЕД 5 раз в день в течение 5 дней) его эффективность варьировалась от 56,3 до 69,2%, в зависимости от возраста участников [7].

В период эпидемии гриппа в 1973 г., когда в одной только Москве регистрировалось в день до 90 тыс. заболеваний, применение в школах человеческого лейкоцитарного ИФН (интраназально по 500 ЕД в течение 3 дней) значительно снизило заболеваемость и уменьшило симптомы вирусной инфекции [8].

Исследования по лечебному применению ИФН под руководством академика А.А. Смородинцева в 1971–1975 гг. показали улучшение клинического состояния больных гриппом типа В при введении 1000 ЕД ИФН интраназально в виде капель. Одновременно с этим было отмечено более эффективное использование данного препарата посредством интраназального распыления. Применение лейкоцитарного ИФН с низкой активностью (32 ЕД/мл) в лечебно-профилактических целях позволило снизить заболеваемость детей в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Кроме того, было отмечено, что в 14 детских учреждениях, где применяли ИФН, наблюдалось более быстрое купирование вспышек гриппа по сравнению с двумя контрольными учреждениями, где ИФН не применяли [9].

Таким образом, к началу 1990-х гг. в СССР был накоплен значительный опыт местного применения человеческого лейкоцитарного ИФН для профилактики и лечения респираторных заболеваний, гриппа и некоторых других вирусных инфекций. Эффективность применения лейкоцитарного ИФН для профилактики гриппа в СССР получила высокую оценку во всем мире. Для ознакомления с этим передовым опытом

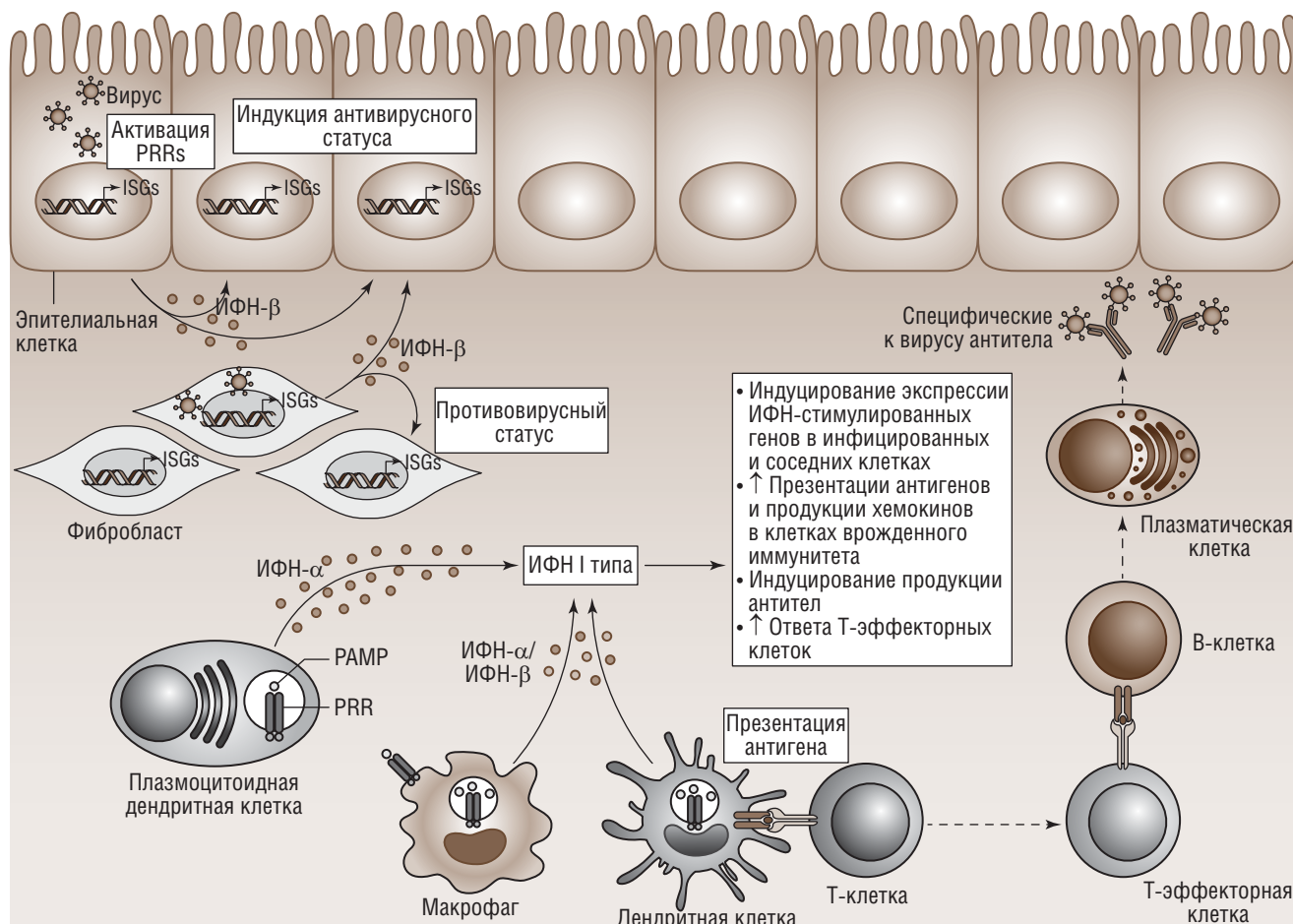


Рис. 1. Механизм действия интерферонов (ИФН) I типа: активация врожденного и адаптивного иммунитета [5]

При обнаружении патогенных микроорганизмов, вирусов и бактерий инфицированные клетки производят ИФН I типа. Макрофаги и дендритные клетки, ответственные за развитие врожденного иммунитета, производят ИФН I типа после узнавания патогенных компонентов с использованием различных рецепторов (PRRs), которые находятся на плазматической мембране, в эндосомах и по всей цитоплазме. В частности, плазматоидные дендритные клетки производят большое количество ИФН-α. Неиммунные клетки, такие как фибробласты и эпителиальные клетки, преимущественно производят ИФН-β. В инфицированных и соседних клетках ИФН I типа индуцируют экспрессию ИФН-стимулированных генов (ISGs), продукты которых иницируют внутриклеточную антимикробную программу. Запущенный механизм ограничивает распространение инфекционных агентов. Дендритные клетки и макрофаги при воздействии ИФН I типа усиливают презентацию антигенов и выработку иммунных медиаторов, например цитокинов и хемокинов. ИФН I типа могут увеличить выработку антител В-клетками и усиливают эффекторную функцию Т-клеток. PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы); PRR – патоген-распознающие рецепторы; ISGs – ИФН-стимулированные гены.

Советский Союз посетила группа английских и американских ученых по линии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8].

Впоследствии данный опыт применили английские врачи, специалисты из Болгарии и Японии. Так, значительный успех терапевтического и профилактического действия лейкоцитарного ИФН в низкой дозе 160 ЕД, вводимого интраназально от 3 до 5 раз в день в течение 3 дней, продемонстрировали болгарские исследователи в 1976 г. Эффективность защиты от вирусных инфекций у детей дошкольного возраста (включая новорожденных), принимавших препарат, достигала 85,2% [10].

Противовирусный эффект человеческого лейкоцитарного ИФН также был продемонстрирован на добровольцах

в Великобритании в отношении риновирусной инфекции в 1977 г. [11] и в США в отношении вируса везикулярного стоматита в 1978 г. [12].

Высокая профилактическая активность лейкоцитарного ИФН в отношении простудных заболеваний была показана японскими исследователями в 1980–1985 гг., изучавшими низкие дозы лейкоцитарного ИФН при интраназальном применении (от 5000 до 50 000 ЕД) в профилактике респираторных заболеваний и гриппа [13–15].

Однако одним из препятствий для дальнейшего широкого внедрения ИФН в клиническую практику становится отсутствие их стандартизации и единых методов контроля качества, в том числе определения биологической активности (противовирусной, антипролиферативной, иммуномодули-

рующей). Сравнить результаты клинического применения препаратов ИФН, полученных в различных странах, было затруднительно, поскольку каждая страна для производства ИФН использовала собственные методики и собственные способы оценки его качества и активности, отличные от разработанных в других странах.

Стандартизация препаратов интерферона

Как уже отмечалось, для клинических исследований чрезвычайно важно, чтобы дозировка используемых препаратов была сопоставима. Таким образом, возникла необходимость создать международные стандарты ИФН.

Национальные референсные образцы человеческого лейкоцитарного ИФН были разработаны к 1969 г. в Национальном институте биологических стандартов и контроля (Великобритания), Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний (США) и Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича (СССР/Россия).

В 1978 г. ВОЗ выпустила меморандум, обобщивший накопленный мировой опыт по производству, контролю качества и клиническому применению ИФН. В меморандуме было сформулировано требование о необходимости стандартизации препаратов ИФН [16].

Разработкой международных стандартов занялись 93 лаборатории из 29 стран мира. 15 различных препаратов ИФН- α были исследованы на противовирусную и антипролиферативную активность. Полученные результаты представили в NIBSC для обобщения и сравнения. Поскольку самым важным тестом для характеристики всех ИФН является определение их противовирусной активности, для ее сравнения в 1999 г. на 50-й сессии Экспертного комитета по биологической стандартизации ВОЗ (The WHO Expert Committee on Biological Standardization, ECBS) был принят первый международный референс-препарат биологической активности (1st International Reference Preparation, IRP). Одна ампула стандарта IRP содержала человеческий лейкоцитарный ИФН с суммарной активностью 11 000 международных единиц (МЕ). На той же сессии были приняты стандарты и для других ИФН, в том числе человеческого рекомбинантного ИФН альфа-2b [Interferon alpha-2b, human, recombinant, rHuIFN-alpha2 (alpha-2b)] с активностью 70 000 МЕ/амп. Оба референс-препарата ВОЗ хранятся в NIBSC и используются по настоящее время [17, 18].

Необходимость создания двух стандартов биологической активности ИФН была продиктована тем, что к этому времени помимо природных лейкоцитарных ИФН были разработаны препараты на основе рекомбинантных технологий.

Рекомбинантный интерферон: новые возможности терапии и профилактики

Препараты человеческого лейкоцитарного ИФН представляют совокупность ИФН- α , а также других белков-цито-

кинов, синтезируемых лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вируса-интерферонгена. Это объясняет его высокую клиническую эффективность.

Стоит, однако, учитывать, что состав препарата человеческого лейкоцитарного ИФН непостоянен даже у одного производителя. К недостаткам препаратов ИФН, полученных из крови человека, помимо неоднородности состава, относится также низкая степень очистки, в том числе от вирусных частиц – индукторов синтеза ИФН. Кроме того, нельзя не отметить высокую себестоимость таких препаратов и невозможность их парентерального применения. В настоящее время препараты лейкоцитарного ИФН используют строго по жизненным показаниям, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Получение методами генной инженерии препаратов человеческого ИФН- α в бактериальных клетках позволило преодолеть все вышеназванные проблемы и получать особо чистый однородный рекомбинантный белок ИФН, идентичный природному по аминокислотному составу, в больших количествах и по относительно низкой себестоимости.

Разработка технологий производства рекомбинантного ИФН- α во многих странах, в том числе в СССР, создала возможность реализовать его противовирусную и антипролиферативную активность там, где требуются длительные курсы с парентеральным введением высоких доз, что было недоступно с человеческим лейкоцитарным ИФН. Наиболее широкое применение инъекционные препараты рекомбинантного ИФН нашли при лечении вирусных гепатитов и онкологических заболеваний.

После создания отечественного рекомбинантного ИФН альфа-2b в СССР (1986–1990 гг.) были проведены клинические испытания и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов на основе рекомбинантного ИФН. Испытания проводились не только для традиционной инъекционной формы, но и для других лекарственных форм, таких как мази, таблетки для профилактики вирусной и бактериально-вирусной диареи, суппозитории [19–21].

Препараты местного применения на основе рекомбинантного интерферона альфа

Необходимо подчеркнуть, что лишь в СССР, а затем в Российской Федерации продолжились работы по расширению спектра ИФН-содержащих препаратов для местного применения. Была проведена поистине масштабная работа, поскольку переход от лейкоцитарного к рекомбинантному ИФН потребовал заново провести подбор эффективных доз в препаратах для местного назначения.

Использование рекомбинантного ИФН- α в высоких дозах для профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций не получило в мире широкого развития из-за нежелательных реакций при местном применении ИФН. Большинство побочных эффектов, связанных с использованием высокодозных интраназальных препаратов с ИФН, проявлялось заложенностью, кровоточивостью и подсушиванием слизистой оболочки носа, а также образованием на ней эрозий и язв [22].

Российский опыт интраназального применения ИФН- α в профилактических целях позволяет считать, что дозы <1000 МЕ/мл не так эффективны, а дозы >1 000 000 МЕ/мл опасны, поскольку вызывают нежелательные реакции. Наиболее приемлемы и безопасны для профилактики респираторных вирусных заболеваний дозы от 10 000 до 100 000 МЕ/мл.

Установлено, что физиологические уровни эндогенных ИФН I типа во время вирусных инфекций колеблются между 116–138 МЕ/мл в смывах из носовой полости и только 10–30 МЕ/мл в сыворотке крови [23, 24]. Механизм действия относительно малых доз ИФН при профилактике респираторных инфекций и гриппа изучен недостаточно. Тем не менее можно предположить, что ИФН I типа, выделяемые в физиологических концентрациях клетками эндотелия дыхательного тракта, могут способствовать противовирусной защите этих клеток без формирования адаптивного иммунного ответа, для которого требуется значительно большее количество ИФН. Это позволяет сделать вывод о том, что в случае опасности заражения гриппом и другими ОРВИ при выраженном недостатке эндогенных ИФН необходимо применять экзогенные ИФН – в дозах, достаточных для предотвращения заболеваний вирусными инфекциями.

Опираясь на опыт клинического применения ИФН в России, недавние исследования китайских и американских авторов возродили интерес к профилактическому использованию местных форм ИФН- α [25–27]. Применение назального спрея, содержащего 9×10^5 МЕ человеческого рекомбинантного ИФН альфа-2b, позволило снизить заболеваемость среди новобранцев китайской армии от инфекций, вызываемых вирусами гриппа А и В, парагриппа 1–3-го типа и аденовируса типа В [25, 26].

В настоящее время благодаря большому опыту практического применения ИФН Россия занимает лидирующие позиции в области разработки и клинического использования местных форм препаратов ИФН.

Одной из ведущих российских компаний по производству ИФН-содержащих препаратов местного применения является биотехнологическая компания ФИРН М. Специалистами компании разработана широкая гамма новых лекарственных форм рекомбинантного ИФН альфа-2b на основании собственного многолетнего опыта использования человеческого ИФН и проведенного анализа эффективности относительно малых доз этого препарата для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа. Самым известным и наиболее доступным лекарственным препаратом является Гриппферон®. Препарат выпускается в форме назальных капель и спрея. Гриппферон® действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов – в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Специальные полиэлектролитные добавки, широко применяемые в медицине, обеспечивают надежную фиксацию препарата на слизистой оболочке носа и способствуют уменьшению ее отека [28].

Использование рекомбинантного ИФН вместо природного позволило решить несколько задач: преодолеть дефицит естественного сырья (крови) для производства; уменьшить стоимость конечного продукта; обеспечить полную

безопасность препарата с точки зрения контаминации вирусами гемоконтактных гепатитов, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и др.

Гриппферон® не имеет аналогов в мире. Его приоритет подтвержден патентом на международном уровне. Попытки создать препарат подобного рода предпринимались учеными на протяжении многих лет. Основная трудность заключалась в обеспечении стабильности свойств ИФН в растворе. Российским ученым удалось разрешить эту непростую задачу.

Благодаря оптимально подобранному физико-химическому составу препарата удалось добиться четкой стабильности свойств ИФН в растворе в течение 2 лет и обеспечить продолжительный контакт ИФН со слизистой носовой полости. Интраназальное использование препарата позволило создать мощный барьер непосредственно в месте первичного внедрения и размножения вирусов, передающихся воздушно-капельным путем.

Стоит отметить, что при местном использовании препарата, в отличие от парентерального введения, не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного ИФН альфа-2b. В отличие от препаратов для парентерального введения Гриппферон® не вызывает побочного действия, к нему не развиваются привыкание и резистентность [29].

Успешный многолетний опыт эффективного применения Гриппферона для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей с рождения [30–32] послужил отправной точкой для создания новых комбинированных препаратов на основе рекомбинантного ИФН. Так, мазевая форма генно-инженерного ИФН альфа-2b (Герпферон®) предназначена для терапии герпетической инфекции кожи и слизистых. В ее состав для усиления лечебного эффекта были введены фармакологические средства с целенаправленным механизмом действия: ацикловир и лидокаин. Глазные капли рекомбинантного ИФН и антигистаминного компонента димедрола (Офтальмоферон®) широко применяются в офтальмологии при лечении глазных заболеваний вирусной этиологии. Представляет интерес комбинация ИФН и лоратадина (Аллергоферон®) для лечения аллергического ринита и конъюнктивита [33]. В повседневную гинекологическую практику активно внедряются вагинальные суппозитории с содержанием рекомбинантного ИФН, метронидазола и флуконазола (Вагиферон®) для лечения дисбиотических нарушений и инфекционных заболеваний женской половой сферы.

Следует особо подчеркнуть, что все готовые лекарственные формы производятся на собственном производстве компании ФИРН М, аттестованном на соответствие правилам надлежащей производственной практики (ГОСТ Р 52249-2009) и имеющем систему менеджмента качества, соответствующую требованиям ГОСТ ISO 9001–2011 (ISO 9001:2008). Эффективность и безопасность всех выпускаемых препаратов доказана клиническими исследованиями, а также многолетним опытом пострегистрационного применения.

Накопленный значительный опыт использования ИФН в России и в мире, новые технологии его получения открывают новую главу к дальнейшему изучению уникальных свойств этого белка.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисов Лев Александрович – доктор медицинских наук, профессор, советник по научным вопросам биотехнологической компании ФИРН М, Москва

E-mail: firnm@grippferon.ru

Шолохов Игорь Владимирович – научный консультант биотехнологической компании ФИРН М, Москва

ЛИТЕРАТУРА

- Pieters T. Interferon and its first clinical trial: Looking behind the scenes // *Med. Hist.* 1993. Vol. 37, N 3. P. 270–295.
- Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 1957. Vol. 147, N 927. P. 258–267.
- Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon // *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 1957. Vol. 147, N 927. P. 268–273.
- Effect of interferon on vaccination in volunteers: a report to the Medical Research Council from the Scientific Committee on Interferon // *Lancet.* 1962. Vol. 279, N 7235. P. 873–875.
- Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14, N 1. P. 36–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4084561/>
- Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерферон в теории и практике медицины. М., 1981. 400 с.
- Solov'ev V.D. The results of controlled observations on the prophylaxis of influenza with interferon // *Bull. World Health Organ.* 1969. Vol. 41, N 3. P. 683–688.
- Jordan W., Hopps H., Merigan T. Influenza and interferon research in the Soviet Union // *J. Infect. Dis.* 1973. Vol. 128, N 2. P. 261–264.
- Сморodinцев А.А. Грипп и его профилактика. Л., 1984. 384 с.
- Arnaoudova V. Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children with leukocytic interferon // *Virologie.* 1976. Vol. 27, N 2. P. 83–88.
- Tyrrell D.A. Trials of interferon in respiratory infections of man // *Tex. Rep. Biol. Med.* 1977. Vol. 35. P. 486–490.
- Greenberg S.B., Harmon M.W., Johnson P.E., Couch R.B. Antiviral activity of intranasally applied human leukocyte interferon // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978. Vol. 14. P. 596–600.
- Imanishi J., Karaki T., Sasaki O., Matsuo A. et al. The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease // *J. Interferon Res.* 1980. Vol. 1. P. 169–178.
- Isomura S., Ichiikawa T., Miyazau M., Naruse H. et al. The preventive effect of human interferon-alpha on influenza infection; modification of clinical manifestations of influenza in children in a closed community // *Biken J.* 1982. Vol. 25. P. 131–137.
- Saito H., Takenaka H., Yoshida S., Tsubokawa T. et al. Prevention from naturally acquired viral respiratory infection by interferon nasal spray // *Rhinology.* 1985. Vol. 23, N 4. P. 291–295.
- Interferon and other antiviral agents, with special reference to influenza: a Memorandum // *Bull. World Health Organ.* 1978. Vol. 56, N 2. P. 229–240.
- WHO International Biological Reference Preparations. Held and Distributed by the WHO International Laboratories for Biological Standards. Cytokines/Growth Factors // *WHO Drug Information.* 1999. Vol. 13, N 4.
- Meager A., Gaines Das R., Zoon K., Mire-Sluis A. Establishment of new and replacement World Health Organization International Biological Standards for human interferon alpha and omega // *J. Immunol. Methods.* 2001. Vol. 257, N 1–2. P. 17–33.
- Парфенов В.В., Гребенюк В.Н., Абрамова В.И., Воронин Ю.В. и др. Человеческий интерферон альфа-2 (реаферон) в виде мази при лечении некоторых заболеваний кожи и слизистых // *Антибиотики и химиотер.* 1990. Т. 35, № 9. С. 38–40.
- Afanasiev S.S., Denisov L.A., Marchenko V.I., Podkuyko V.N. et al. Peroral form of recombinant alpha-2 interferon (tablets) in the treatment of viral and bacterial-viral diarrhea in children // *The 9th International Congress of Immunology*, 23–29 July, 1995. San Fransisco, USA. Abstract book, 5307, 395.
- Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1999. № 3. С. 36–43.
- Velkov T., Abdul Rahim N., Zhou Q.T., Chan H.-K. et al. Inhaled anti-infective chemotherapy for respiratory tract infections: successes, challenges and the road ahead // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015. Vol. 85. P. 65–82.
- Hall C.B., Douglas R.G. Jr., Simons R.L. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection // *Ann. Intern. Med.* 1981. Vol. 94. P. 53–55.
- McIntosh K. Interferon in nasal secretions from infants with viral respiratory tract infections // *J. Pediatr.* 1978. Vol. 93. P. 33–36.
- Yu D.X., Chen Q., Zhang L.L. et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2005. Vol. 19, N 3. P. 216–219.
- Gao L., Yu S., Chen Q., Duan Z. et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferon alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits // *Vaccine.* 2010. Vol. 28, N 28. P. 4445–4451.
- Bennett A.L., Smith D.W., Cummins M.J., Jacoby P.A. et al. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year // *Influenza Res. Treat.* 2014. Article ID 267594.
- Попов В.Ф., Гапонюк П.Я., Варданян Н.В., Денисов Л.А. и др. Гриппферон – новое средство в лечении и профилактике гриппа // Тезисы докладов научной конференции «Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней». СПб., 1999. С. 241–242.
- Осидак Л.В., Дриневский В.П., Гапонюк П.Я. Гриппферон : методическое пособие для врачей. СПб., 2008.
- Гапонюк П.Я., Кузьминская Л.М., Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата «ГРИППФЕРОН, капли в нос» при ОРВИ и гриппе // *Санитарно-гигиенический вестн.* 2002. № 1. С. 26–27.



Рег. уд. № Р N 000089/01
Рег. уд. № ЛП-001503

ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b
человеческий рекомбинантный

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у детей с рождения и взрослых, включая беременных женщин



отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН® с лоратадином

МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых с аллергическим ринитом



отпуск без рецепта

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза



отпуск без рецепта

ГЕРПФЕРОН®

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального и опоясывающего герпеса
- Снижение зуда и болевых ощущений



отпуск без рецепта

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



отпуск по рецепту

ВАГИФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол

- Лечение бактериального вагиноза
- Лечение бактериальных (неспецифических) вагинитов
- Лечение вагинитов, вызванных смешанной инфекцией



отпуск по рецепту

Информация для специалистов
Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь
с текстом инструкции по медицинскому применению

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru



Рег. уд. ЛП-002425

Рег. уд. Р N 002902/01

Рег. уд. № Р N 003324/01

Рег. уд. № ЛП-000656

Рег. уд. ЛП-001339

31. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата ГРИППФЕРОН в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. 2008. № 5. С. 22–24.

32. Гапонюк П.Я., Щипанова А.И. Применение Гриппферона для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у беременных женщин //

XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса. М., 2007. С. 539.

33. Гапонюк П.Я. Новый подход к лечению больных с аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология. 2008. Т. 9, № 3. С. 277.

REFERENCES

- Pieters T. Interferon and its first clinical trial: Looking behind the scenes. *Med Hist.* 1993; Vol. 37 (3): 270–95.
- Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957; Vol. 147 (927): 258–67.
- Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957; Vol. 147 (927): 268–73.
- Effect of interferon on vaccination in volunteers: a report to the Medical Research Council from the Scientific Committee on Interferon. *Lancet.* 1962; Vol. 279 (7235): 873–5.
- Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014; Vol. 14 (1): 36–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4084561/>
- Solov'ev V.D., Bektemirov T.A. Interferon in the theory and practice of medicine. Moscow, 1981: 400 p. (in Russian)
- Solov'ev V.D. The results of controlled observations on the prophylaxis of influenza with interferon. *Bull World Health Organ.* 1969; Vol. 41 (3): 683–8.
- Jordan W., Hopps H., Merigan T. Influenza and interferon research in the Soviet Union. *J Infect Dis.* 1973; Vol. 128 (2): 261–4.
- Smorodintsev A.A. Influenza and its prevention. Leningrad, 1984: 384 p. (in Russian)
- Arnaoudova V. Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children with leukocytic interferon. *Virologie.* 1976; Vol. 27 (2): 83–8.
- Tyrrell D.A. Trials of interferon in respiratory infections of man. *Tex Rep Biol Med.* 1977; Vol. 35: 486–90.
- Greenberg S.B., Harmon M.W., Johnson P.E., Couch R.B. Antiviral activity of intranasally applied human leukocyte interferon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978; Vol. 14: 596–600.
- Imanishi J., Karaki T., Sasaki O., Matsuo A., et al. The preventive effect of human interferon-alpha preparation on upper respiratory disease. *J Interferon Res.* 1980; Vol. 1: 169–78.
- Isomura S., Ichikawa T., Miyzau M., Naruse H., et al. The preventive effect of human interferon-alpha on influenza infection; modification of clinical manifestations of influenza in children in a closed community. *Biken J.* 1982; Vol. 25: 131–7.
- Saito H., Takenaka H., Yoshida S., Tsubokawa T., et al. Prevention from naturally acquired viral respiratory infection by interferon nasal spray. *Rhinology.* 1985; Vol. 23 (4): 291–5.
- Interferon and other antiviral agents, with special reference to influenza: a Memorandum. *Bull World Health Organ.* 1978; Vol. 56 (2): 229–40.
- WHO International Biological Reference Preparations. Held and Distributed by the WHO International Laboratories for Biological Standards. Cytokines/Growth Factors. WHO Drug Information. 1999; Vol. 13 (4).
- Meager A., Gaines Das R., Zoon K., Mire-Sluis A. Establishment of new and replacement World Health Organization International Biological Standards for human interferon alpha and omega. *J Immunol Methods.* 2001; Vol. 257 (1–2): 17–33.
- Parfenov V.V., Grebenyuk V.N., Abramova V.I., Voronin Yu.V., et al. Recombinant human alpha-2 interferon (reaferon) in ointment form in the treatment of various diseases of the skin and mucosa. *Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy].* 1990; Vol. 35 (9): 38–40. (in Russian)
- Afanasiev S.S., Denisov L.A., Marchenko V.I., Podkuyko V.N., et al. Peroral form of recombinant alpha-2 interferon (tablets) in the treatment of viral and bacterial-viral diarrhea in children. In: The 9th International Congress of Immunology, 23–29 July, 1995. San Francisco, USA. Abstract book, 5307, 395.
- Malinovskaya V.V. New domestic Viferon complex preparation and its use in perinatology and pediatrics in infectious diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics].* 1999; Vol. 3: 36–43. (in Russian)
- Velkov T., Abdul Rahim N., Zhou Q.T., Chan H.-K., et al. Inhaled anti-infective chemotherapy for respiratory tract infections: successes, challenges and the road ahead. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; Vol. 85: 65–82.
- Hall C.B., Douglas R.G. Jr., Simons R.L. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection. *Ann Intern Med.* 1981; Vol. 94: 53–5.
- McIntosh K. Interferon in nasal secretions from infants with viral respiratory tract infections. *J Pediatr.* 1978; Vol. 93: 33–6.
- Yu D.X., Chen Q., Zhang L.L., et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2005; Vol. 19 (3): 216–9.
- Gao L., Yu S., Chen Q., Duan Z., et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferon alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine.* 2010; Vol. 28 (28): 4445–51.
- Bennett A.L., Smith D.W., Cummins M.J., Jacoby P.A., et al. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year. *Influenza Res Treat.* 2014. Article ID 267594.
- Popov V.F., Gaponyuk P.Ya., Vardanyan N.V., Denisov L.A., et al. Grippferon – a new medication in the treatment and prevention of influenza. In: Tezisy dokladov nauchnoy konferentsii «Sovremennyye tekhnologii diagnostiki i terapii infektsionnykh bolezney» [Abstracts of Scientific Conference «Modern technologies of diagnosis and treatment of infectious diseases»]. St. Petersburg, 1999: 241–2. (in Russian)
- Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Gaponyuk P.Ya. Grippferon. Methodological manual for doctors. Saint Petersburg, 2008. (in Russian)
- Gaponyuk P.Ya., Kuz'minskaya L.M. Clinical and epidemiological efficacy of the medication Grippferon (nasal drops) in ARVI and influenza. *Sanitarno-gigienicheskiy vestnik [Sanitary-Hygienic Journal].* 2002; Vol. 1: 26–7. (in Russian)

31. Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. The role of the Russian medication Grippferon in the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. Poliklinika [Polyclinic]. 2008; Vol. 5: 22–4. (in Russian)

32. Gaponyuk P.Ya., Shchipanova A.I. The use of Grippferon for the treatment and prevention of ARVI and influenza in pregnant women.

In: XIV Rossiyskiy natsional'nyy kongress «Chelovek i lekarstvo» [XIV Russian National Congress «Human and Medicine»]: Congress Materials Collection. Moscow, 2007: 539. (in Russian)

33. Gaponyuk P.Ya. A new approach to the treatment of patients with allergic rhinitis. Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology]. 2008; Vol. 9 (3): 277. (in Russian)