

Интерферон-содержащие препараты: клинико-фармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях

Ж.М. Салмаси¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

А.Н. Казимирский¹✉, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

И.В. Кукес², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

Г.В. Порядин¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

Д.И. Поздняков^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5595-8182, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, к. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Резюме

На сегодняшний день фармакологическая группа, классифицированная по коду АТХ L03AX как иммуностимуляторы, достаточно востребована у врачей различных специальностей. Основная область применения таких препаратов – инфекционные респираторные вирусные процессы, которые связаны не только с патогенетическим действием вирусов, но и с высоким риском бактериальных осложнений. Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача предупреждения таких осложнений и выбора иммуномодулирующего препарата с наиболее выраженными в этом отношении фармакодинамическими свойствами. В России представлено большое количество препаратов, относящихся к группе иммуномодуляторов, имеющих различные механизмы действия и конечные фармакологические и иммунологические точки приложения. Акцент механизмов действия таких препаратов сделан на воздействии на системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При этом выраженность воздействия как на одну, так и на другую системы иммунитета у препаратов могут достаточно сильно отличаться, что требует особого внимания со стороны врача при выборе препарата в конкретной ситуации. Особое место в группе иммуномодулирующих препаратов, применяемых при инфекционных респираторных заболеваниях, занимают интерферон-содержащие препараты, в состав которых входит интерферон α -2 β . Кроме того, есть комбинированные препараты, в дополнение к интерферону содержащие иммуноглобулиновый комплекс, который повышает их эффективность при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний. В статье описываются теоретические и практические аспекты применения комбинированного препарата в педиатрической практике, а также представлены данные собственных экспериментальных исследований эффективности препарата. Особое внимание уделяется значимости применения препарата на различных этапах инфекционно-воспалительных процессов.

Ключевые слова: интерферон α -2 β , респираторные заболевания, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммуномодуляторы

Для цитирования: Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Кукес И.В., Порядин Г.В., Поздняков Д.И. Интерферон-содержащие препараты: клинико-фармакологические и иммунологические задачи применения при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(11):210–220. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment

Jean M. Salmasi¹, ORCID: 0000-0001-8524-0019, profjms@yandex.ru

Alexander N. Kazimirskii¹✉, ORCID: 0000-0002-3079-4089, alnica10@mail.ru

Ilya V. Kukes², ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

Gennady V. Poryadin¹, ORCID: 0000-0003-2010-3296, poryadin_GV@rsmu.ru

Dmitry I. Pozdnyakov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-5595-8182, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Territory, 357532, Russia

Abstract

Nowadays pharmacological group classified by the ATX L03AX code as immunostimulants is demand among doctors of various specialties. The main area of application of such drugs is infectious respiratory viral processes, which are associated not only with the pathogenetic action of viruses, but also with a high risk of bacterial complications. Thus, the practitioner is faced with the task of preventing such complications and choosing an immunomodulatory drug with the most pronounced pharmacodynamic properties in this regard. In Russia, there are many drugs belonging to the group of immunomodulators with different mechanisms of action and end pharmacological and immunological points of application. The emphasis of the mechanisms of action of such drugs is made on the effect on the systems of both innate and adaptive immunity. At the same time, the severity of the effect on both one and the other immune system in drugs that is strong enough may differ, which requires special attention from the doctor when choosing a drug in a particular situation.

A special place in the group of immunomodulatory drugs used for infectious respiratory diseases is occupied by interferon-containing drugs that contain interferon alfa-2b (IFN-a2b). In addition, there are combination of IFN-a2b with an immunoglobulin complex, which increases the effectiveness of this drug in the treatment of various infectious and inflammatory diseases. The article describes the theoretical and practical aspects of administration this combined drug in pediatric practice and presents own experimental studies.

Key words: interferon alfa-2b, respiratory diseases, innate immunity, adaptive immunity, immunomodulators

For citation: Salmasi J.M., Kazimirskii A.N., Kukes I.V., Poryadin G.V., Pozdnyakov D.I. Interferon-containing drugs: clinical, pharmacological, and immunological points of their use for respiratory diseases treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):210–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-210-220>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России в связи со сложными климатическими условиями и общей экологической ситуацией в ряде регионов и по сей день остро стоит проблема инфекционных респираторных заболеваний. При этом еще со средних веков в культуре и кухне народов России особое место занимают различные натуральные продукты, которые заготавливались впрок и рассматривались как средства, укрепляющие здоровье. Конечно, тогда не было термина «иммунитет», но предпосылкой к применению таких продуктов был именно он.

С развитием науки и фармацевтической технологии мы научились сначала синтезировать важнейшие компоненты этих природных средств, а затем и изучать механизмы их действия на наш организм. Позже пришло понимание термина «иммунитет», и тогда фокус в разработке лекарственных средств стал смещаться в сторону тех химических молекул, которые способны воздействовать на отдельные звенья иммунитета. Отсюда и появилась фармакологическая группа лекарственных средств «иммуномодуляторы».

Под термином «иммуномодулятор» понимают группу лекарственных препаратов, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают отдельные параметры иммунной системы. Отобранные для медицинского применения иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, прошедшие доклинические испытания и клинические исследования. К иммуномодулирующим средствам относятся препараты химической и биологической природы, способные модулировать (угнетать или стимулировать) реакции иммунитета [1].

Еще один из вариантов определения иммуномодуляторов – это лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают нарушенную инфекци-

онными агентами иммунную защиту организма. Клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизма действия на различные звенья иммунного ответа, в т. ч. и для развития приобретенного иммунитета у ребенка с формированием иммунной памяти к патогену [2].

Отсюда можно сделать вывод, что высокая популярность иммуномодулирующих препаратов связана не только с эпидемиологическими данными по заболеваемости респираторными инфекциями в нашей стране, но и, возможно, с оставшимися на подсознательном уровне моделями лечения и профилактики заболеваний и их осложнений. На сегодняшний день в России зарегистрировано более 120 торговых наименований из группы иммуномодуляторов, за год их отпускается из аптек не менее 30 млн упаковок. При этом разница в популярности иммуномодуляторов как фармакологического класса в нашей стране и за рубежом может также объясняться и различными системами здравоохранения и страховой медицины.

С какими иммуномодуляторами наиболее часто работает современный отечественный врач?

Одними из наиболее популярных иммуномодуляторов на сегодняшний день являются препараты, относящиеся к подгруппе препаратов экзогенного происхождения. Это препараты на основе фрагментов бактерий, химические иммуномодуляторы, а также препараты, связанные с интерферонами как звеном иммунной защиты.

Первая группа препаратов – это препараты экзогенного происхождения на основе фрагментов бактерий. Действие таких препаратов в первую очередь направлено на фагоцитарные клетки с целью повышения их активности. На фоне этого повышается уровень провоспалительных цитокинов и активируются клетки адаптивного имму-

нитета – Т-хелперы и Т-киллеры, включается гуморальный иммунитет. Согласно существующим сегодня алгоритмам назначения, их используют либо для профилактики, либо в острый период развития заболевания. В отдельных работах указан отсроченный эффект от их применения в острый период: повышение активности В-клеток и формирование иммунной памяти против возбудителей [3–10].

Вторая группа препаратов – химически чистые иммуномодуляторы. Ключевой аспект фармакологического действия этих препаратов заключается в повышении активности клеток врожденного иммунитета. Такая активация приводит к повышению фагоцитарной активности в отношении патогенов, усилению цитотоксической активности натуральных киллеров (NK-клеток), усилению антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения [11–16].

Третья группа препаратов – это препараты, связанные с интерфероном. Первая их подгруппа является индукторами интерферона, т. е. они воздействуют на механизмы, запускающие синтез собственного интерферона. Другая подгруппа – это препараты, имеющие в своем составе интерферон α -2 β . В России зарегистрировано несколько препаратов, в состав которых помимо интерферона α -2 β входят и другие активные вещества, например витамины и продукты аминокислот [17]. Но отдельное внимание следует уделить препаратам в комбинации интерферона с комплексом специфических и неспецифических антител. Таким комбинированным препаратом, зарегистрированным в России, является лекарственное средство Кипферон¹. Его преимуществом является наличие противовирусного, антибактериального и иммуномодулирующего действий [18].

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Интерфероны – многофункциональная система цитокинов, играющая важнейшую роль как в защите организма от патогена, так и в регуляции дальнейших иммунных процессов в организме, связанных с разрешением воспалительной реакции и предупреждением осложнений [19]. Важно отметить, что за последние два десятилетия накоплен большой объем знаний о функциях интерферонов в организме, а также об их профиле безопасности при применении в составе лекарственных средств [19].

Наиболее востребованы интерферон-содержащие препараты у врачей – педиатров амбулаторного звена. Это объясняется значительно более высокой частотой респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в общей структуре инфекционных заболеваний среди детского населения по сравнению со взрослыми. В РФ ежегодно регистрируется около 18 млн случаев ОРВИ у детей [20]. Как правило, к врачу-педиатру обращаются родители с детьми, симптомы ОРВИ у которых проявляются в течение первых трех суток с начала заболевания. Также встречаются пациенты, у которых симптомы ОРВИ проявляются в течение трех-пяти суток.

Несмотря на то что врач в обоих случаях сталкивается с одним и тем же типичным инфекционно-воспалительным процессом, вызванным в 85% случаев вирусной инфекцией, с точки зрения иммунологии и патофизиологии мы говорим о разных стадиях одного процесса. С учетом этого необходимо понять, какие фармакологические цели преследует назначение препаратов, содержащих интерферон α -2 β , у пациентов в течение первых трех суток с момента появления симптомов ОРВИ и у пациентов, у которых симптомы длятся уже более трех суток.

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА № 1

Ребенок в возрасте 0–7 лет вместе с родителями обращается к врачу-педиатру в связи с симптомами ОРВИ на 1–3-й день с момента появления симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы и анамнез: температура 38,3 °С появилась спонтанно сутки назад ближе к вечеру. Отмечаются появление боли в горле, заложенность носа с трудно отделяемой слизью из носовых ходов.

Данные физического осмотра: состояние оценено как среднетяжелое. Кожные покровы чистые, кожа горячая на ощупь, на щеках румянец, глотание незначительно затруднено. Язык у корня обложен светло-зеленым налетом. Носовое дыхание затруднено. При фарингоскопии небные миндалины гиперемированы, увеличены, отечны. Лимфатические узлы без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 101 уд/мин, ЧДД – 24 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не выходят из-под края реберной дуги. Нарушений стула и мочеиспускания нет.

Предварительный диагноз: острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (J06).

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ВОСПАЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Поступление вируса в организм через слизистые барьеры приводит к инфицированию значительного числа эпителиальных клеток. **На первом этапе** в ответ на появление вируса инфицированные клетки начинают производить ранние интерфероны: IFN α и IFN β . Далее в клетках запускается программа самоуничтожения – апоптоз. Ранее произведенный IFN α при этом начинает активировать нейтрофилы, ключевые клетки врожденного антимикробного иммунитета. Увеличение количества активированных нейтрофилов приводит к появлению другого типа интерферонов – IFN γ . Это приводит к тому, что нейтрофил захватывает остатки клетки после апоптоза и оставшиеся патогены [21–25].

Совокупность данных, полученных в последнее время и обобщенных в ряде наших исследований [25–28], показывает, что апоптоз инфицированных клеток – это ключевое звено антимикробной активности нашего

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Кипферон®. Номер государственной регистрации Р N000126/01 от 28.02.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cde2771e-2eb4-4a25-9ce8-b285d9cfc94f&t=.

организма. При этом следует помнить, что синтез $IFN\alpha$ зараженной клеткой – это важнейший этап запуска процесса апоптоза. Иммунную систему в настоящее время принято разделять на систему врожденного и адаптивного иммунитета. При инфекционных респираторных заболеваниях крайне важно подключение обеих систем к защите организма. Таким образом, **на втором этапе** подключается адаптивная иммунная система. Ее активация происходит после того, как антигенпрезентирующие клетки, например макрофаги, дендритные клетки и прочие, захватили образцы патогена. Их основная задача – познакомить с образцами патогена субпопуляцию Т-лимфоцитов – Т-хелперов. За счет сохраняющегося высокого уровня $IFN\gamma$ подключаются Т-хелперы 1-го типа (Th1-клетки). Они поддерживают процесс уничтожения патогена, что снижает риски формирования очагов хронической инфекции или реинфекции в организме [29, 30].

Важнейшим этапом работы адаптивного иммунитета является смена Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа, а значит, переход от стадии острого воспаления в стадию разрешения воспаления. Ключевым звеном данного этапа являются подключение В-лимфоцитов и синтез специфических иммуноглобулинов. Таким образом, иммунный ответ острой фазы состоит из следующих этапов (рис. 1):

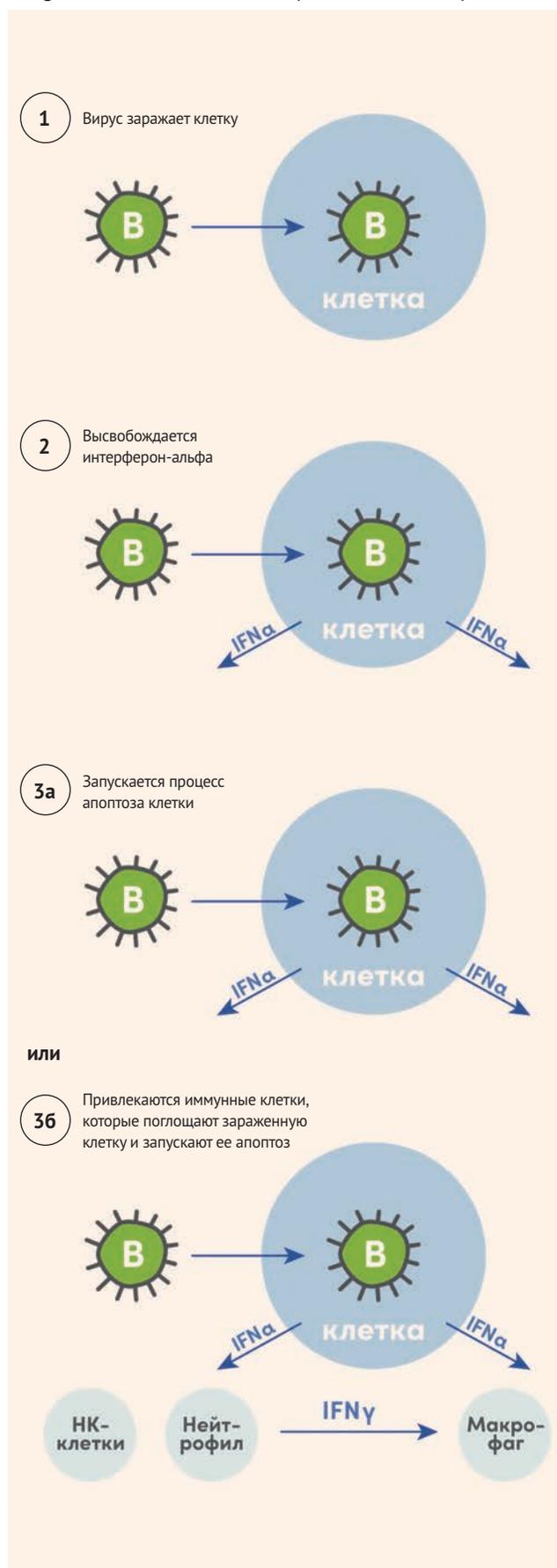
1. Клетка, инфицированная вирусом, активирует программу апоптоза. При его недостаточной активации инфекционно-воспалительный процесс может приобретать затяжной характер и сопровождаться осложнениями.

2. В ответ на инфицирование клетка запускает синтез $IFN\alpha$ и $IFN\beta$.

3а. В ряде случаев происходит сбой в запуске процесса апоптоза (например, недостаточно эффективно распознается РНК вируса).

3б. В таком случае запускается альтернативный путь нейтрализации зараженной клетки и патогена вместе с ней. Выброс $IFN\alpha$ приводит к активации нейтрофилов, НК-клеток, повышается уровень $IFN\gamma$ и привлекаются различные антигенпрезентирующие клетки (например, макрофаги). Все типы клеток участвуют в уничтожении зараженной клетки и патогенов. Так, НК-клетки (Natural Killer Cells) – тип цитотоксических лимфоцитов, участвующий во врожденном иммунитете. Функционально они аналогичны цитотоксическим Т-лимфоцитам адаптивного иммунитета и обеспечивают ответ на заражение внутриклеточными бактериями и вирусами, уничтожая инфицированные клетки. Нейтрофилы – наиболее многочисленная группа гранулоцитов, на долю которой приходится от 40 до 70% всех лейкоцитов у человека. Это важнейшие клетки антимикробного иммунитета. Интерферон γ – цитокин, который имеет решающее значение для врожденного и приобретенного иммунитета против вирусных, некоторых бактериальных и протозойных инфекций, является важным активатором макрофагов. Макрофаг – иммунная клетка, способная к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.

● **Рисунок 1.** Схема иммунного ответа острой фазы
● **Figure 1.** Scheme of the acute phase immune response



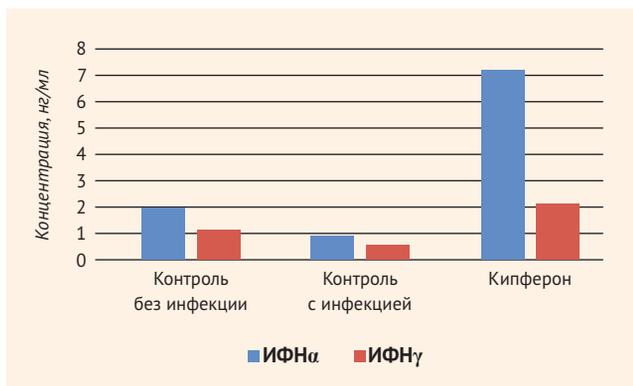
ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА α -2 β

Для того чтобы продемонстрировать роль препарата Кипферон в повышении уровня IFN α и IFN γ , а значит, в запуске процесса апоптоза, была выбрана модель респираторного инфекционно-воспалительного процесса у крыс. Целью этой работы было определение уровня IFN α , а затем IFN γ при применении препарата Кипферон, а также оценка влияния препарата на динамику инфекционно-воспалительного процесса по ряду лабораторных и клинических показателей. Такая модель имеет преимущества, так как позволяет более четко оценить влияние лекарственного препарата на ход инфекционно-воспалительного процесса.

Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar, разделенных на три группы: группу контроля без инфекции – интактную группу животных, группу контроля с инфекцией – животных, у которых не применялся какой-либо лекарственный препарат, и группу Кипферона – группу с инфекцией, в которой применялся Кипферон. В ходе работы оценивали изменение концентрации IFN α и IFN γ в сыворотке крови на последний день лечения препаратом Кипферон по схеме, аналогичной той схеме, что применяется у человека, в пересчете на концентрацию интерферона α -2 β по стандартизованной модели для крыс. Дополнительно определяли уровни интерлейкина 6, С-реактивного белка и лейкоцитов в крови в динамике. Также оценивали количество жизнеспособных микробных клеток (КОЕ) в плевральном выпоте, развитие неврологического дефицита, показатели свертываемости крови к концу лечения. Все это позволяет лучше определить влияние препарата на лабораторные и клинические проявления воспалительного процесса в динамике.

Данные по концентрациям уровней IFN α и IFN γ представлены на рис. 2. На графике отмечается прирост концентрации IFN α и IFN γ более чем в 3,5 раза в группе, где применялся Кипферон, по сравнению с группой без препарата. Таким образом, эти данные показывают,

- **Рисунок 2.** Концентрации уровней IFN α и IFN γ после применения препарата Кипферон на модели крыс на 14-й день (конечная точка), нг/мл
- **Figure 2.** Concentrations of IFN α and IFN γ levels after application of Kipferon in a rat model on day 14 (endpoint), ng/ml



что рост концентрации IFN α и IFN γ в группе Кипферона обеспечивает более надежный запуск процесса апоптоза и активацию важнейших иммунных клеток для нейтрализации патогена, что клинически означает более быстрое выздоровление пациента за счет более эффективной элиминации вируса и профилактики вторичных инфекционно-воспалительных осложнений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА

1. Иммуномодулирующая, антимикробная и противовоспалительная терапия: интерферон α -2 β (Кипферон) ректально 5–7 дней:

- детям в возрасте до 1 года – по 1 супп. 1 р/сут;
- детям в возрасте до 12 лет – по 1 супп. 2 р/сут;
- взрослым и детям старше 12 лет – по 1 супп. 3 р/сут.

2. Жаропонижающая терапия по необходимости: парацетомол *per os* в максимальной суточной дозе по возрасту.

3. Симптоматическая терапия по необходимости:

- ксилонметазолин или оксиметазолин при заложенности носа – интраназально;
- бензидамина гидрохлорид при боли в горле – нанести на слизистую горла.

ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА № 2

Ребенок в возрасте 0–7 лет вместе с родителями обращается к врачу-педиатру в связи с симптомами ОРВИ на 3–5-й день с момента появления симптомов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы и анамнез: температура 38,3 °С первые несколько дней. В настоящее время отмечаются боль в горле, заложенность носа и кашель с мокротой.

Данные физического осмотра: состояние оценено как среднетяжелое. Носовое дыхание умеренно затруднено. Кожные покровы чистые, кожа горячая на ощупь, глотание незначительно затруднено. Язык у корня обложен светло-зеленым налетом. Носовое дыхание умеренно затруднено. При фарингоскопии небные миндалины гиперемированы, увеличены, отечны. Лимфатические узлы без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 98 уд/мин, ЧДД – 23 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не выходят из-под края реберной дуги. Нарушений стула и мочеиспускания нет.

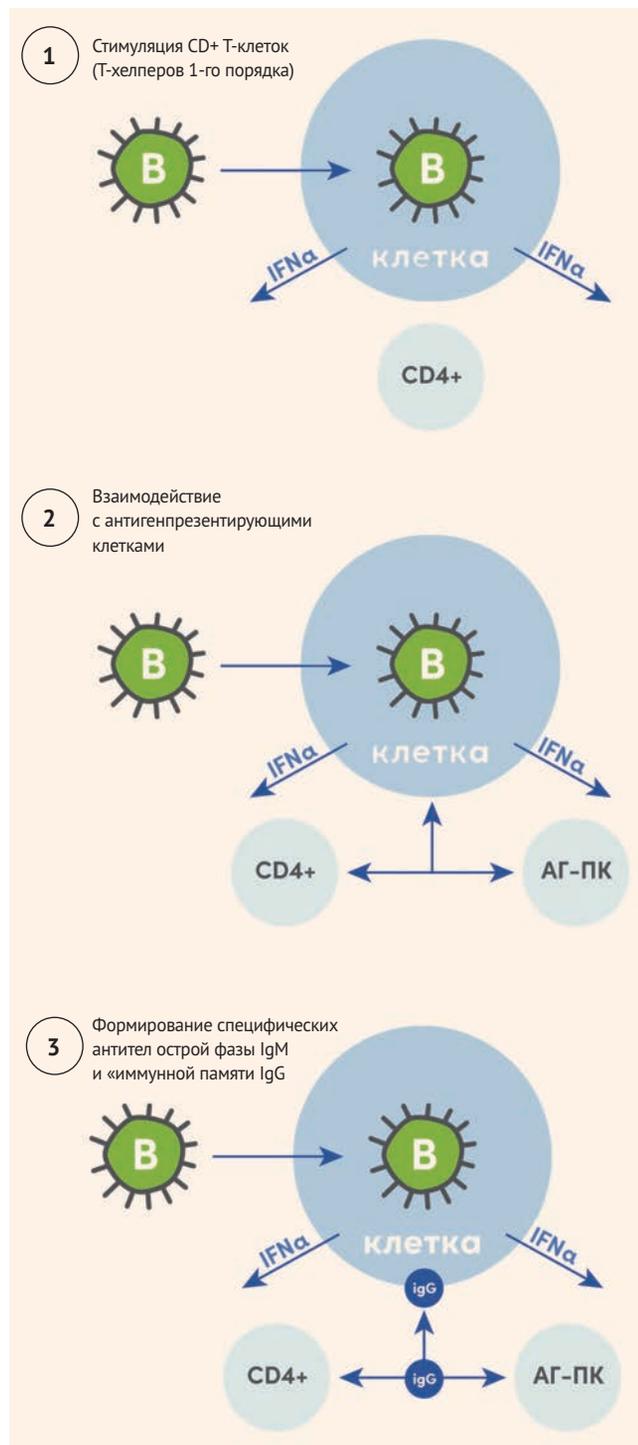
Предварительный диагноз: острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (J06).

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ВОСПАЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Ключевой характеристикой такого портрета пациента является риск присоединения вторичной бактериальной инфекции. В этом случае важной задачей для организма является подключение системы адаптивного

иммунитета, с одной стороны, с целью профилактики вторичной бактериальной инфекции и предупреждения возможных осложнений, с другой – формирования иммунной памяти к данному патогену [31]. На рис. 3 представлена схема разрешения острой фазы воспаления, т.е. продолжение тех процессов, которые были описаны на рис. 1. Таким образом, иммунный ответ фазы разрешения воспаления состоит из следующих основных этапов:

- **Рисунок 3.** Схема иммунного ответа фазы разрешения воспаления
- **Figure 3.** Scheme of immune response in inflammation resolution phase



1. Разрешение инфекционного воспаления также связано с высокими уровнями $IFN\alpha$. Интерферон α -2 β участвует в активации Т-хелперов ($CD4^+$ -клетки) [32, 33], что ускоряет включение адаптивного иммунитета.

2. Вместе с подключением Т-хелперов $IFN\alpha$ также участвует в появлении других клеток адаптивного иммунитета – Т-киллеров. Все это увеличивает скорость и эффективность поиска и уничтожения патогенов, снижая риск осложнений для пациента. Это крайне важно для профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции.

3. Поддержание активации Т-хелперов – важная роль $IFN\alpha$ в дальнейшем формировании иммунной памяти, в частности в образовании специфических иммуноглобулинов [34].

$CD4^+$ – Т-клетки или Т-хелперы – белые кровяные клетки, которые отвечают за реагирование иммунной системы на различные инфекции. АГ-ПК – антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные клетки, макрофаги и В-клетки. IgM (иммуноглобулины М) – класс антител, их молекулы являются самыми тяжелыми и наиболее сложно организованными иммуноглобулинами. В то же время IgG (иммуноглобулины G) – класс антител, которые составляют около 75% антител плазмы крови у человека, являются наиболее часто встречаемыми в кровотоке антителами и продуцируются плазматическими В-клетками.

Недостаточность любого из этапов реакции организма на патоген влечет за собой осложнения, воспаление приобретает затяжной характер и сопровождается развитием вторичного иммунодефицита. Одним из клинических проявлений недостаточности иммунного ответа являются вторичные бактериальные осложнения.

В связи с этим выгодным фармакологическим и клиническим решением является лекарственный препарат, содержащий комбинацию интерферона α -2 β с многофункциональным набором специфических и неспецифических иммуноглобулинов А, М, G. Сочетание противовирусных, антибактериальных и антитоксических антител, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов, обеспечивает более эффективное уничтожение патогенов при ОРВИ.

ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА α -2 β

Имеются четкие показания к применению интерферона α при наличии симптомов ОРВИ в течение 3–5 дней. Механизм действия интерферона α , связанный с активацией сигнальных систем ($IFN\gamma$), а также клеток адаптивного иммунитета – Т-хелперов – может влиять на клиническое разрешение инфекционно-воспалительного процесса: скорость выздоровления пациента, отсутствие вторичных бактериальных осложнений, формирование иммунной памяти к конкретному возбудителю: формируются антитела острой и длительной фазы – М и G.

Кроме того, важно отметить наличие в составе интерферон-содержащего препарата Кипферон собственного многофункционального набора специфических и неспецифических иммуноглобулинов. Это имеет важнейшее значение в профилактике присоединения

вторичной бактериальной инфекции, чем клинически значимо отличает комплексный препарат Кипферон от препаратов, где содержится интерферон α -2 β в другой комбинации активных веществ.

Это было продемонстрировано в результате собственных экспериментальных работ, целью которых была оценка роли комбинации интерферона α -2 β с комплексом специфических и неспецифических иммуноглобулинов на примере препарата Кипферон и лекарственного препарата, содержащего интерферон α -2 β в других комбинациях. В ходе работы на лабораторных животных по дизайну исследования, описанному ранее, у крыс с острой бактериальной инфекцией легких при курсовом применении препарата Кипферон по сравнению с другим интерферон- α -2 β -содержащим препаратом отмечалось снижение количества бактериальных копий в образце плевральной жидкости инфицированных животных, а также отмечалась лучшая динамика разрешения воспалительного процесса, оцениваемого по нескольким показателям: концентрации ИЛ-6 и численности лейкоцитов. Данные представлены на рис. 4–6.

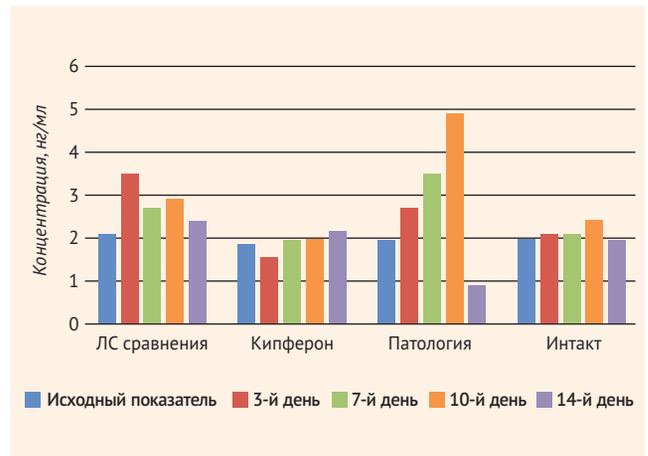
Животные были разделены на 4 группы: группу ЛС сравнения, в которой крысам с бактериальным воспалением был назначен другой интерферон- α -2 β -содержащий препарат; группу Кипферона, в которой крысам с бактериальным воспалением был назначен препарат Кипферон; группу патологии – крысы с бактериальным воспалением без назначения иммуномодулирующей терапии и группу интакта со здоровыми крысами в качестве контроля. Результаты исследования показали, что Кипферон выраженно контролирует бактериальный воспалительный процесс за счет, с одной стороны, выраженных противовоспалительных свойств, а с другой – антибактериальных свойств, что в итоге клинически значимо отражается в снижении уровня ИЛ-6 – ведущего медиатора воспаления острой фазы (рис. 4). Кипферон выраженно нейтрализует бактериальный патоген по сравнению с препаратом сравнения, что отмечается в отсутствии лейкоцитоза без многофункциональных иммуноглобулинов в его составе (рис. 5). Входящий в состав Кипферона многофункциональный комплекс иммуноглобулинов выраженно снижает активность бактериальной инфекции по сравнению с препаратом, не имеющим в составе данного комплекса иммуноглобулинов (рис. 6).

Полученные данные о влиянии препарата Кипферон на снижение последствий бактериальной инфекции конечно связаны с фармакокинетическими данными КИПа (комплексного иммуноглобулинового препарата), входящего в его состав. Важнейшим параметром здесь является распределение этого комплекса по организму, который удалось проследить путем нанесения биотиновой метки на препарат [35].

В эксперименте изучались биологические жидкости испытуемого, принимавшего меченый препарат однократно. Для выявления биотинилированных молекул и их фрагментов были сконструированы иммуноферментные тест-системы, основанные на реакции иммуноглобулиновой части препарата с подложкой (IgG козы к тяжелым цепям IgG, IgA или IgM), а биотиновой части – с конъюгатом (стрептавидин пероксидаза).

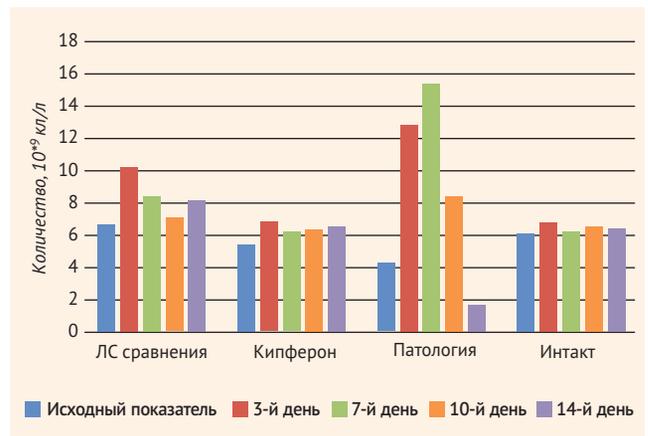
● **Рисунок 4.** Динамика уровня ИЛ-6 у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга, мкг/мл

● **Figure 4.** Dynamics of IL-6 level in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring, $\mu\text{g}/\text{ml}$



● **Рисунок 5.** Динамика уровня лейкоцитов у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга, 10^9 кл/л

● **Figure 5.** Dynamics of leukocyte levels in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring, 10^9 c/l



● **Рисунок 6.** Динамика уровня колониеобразующих единиц у крыс с легочным бактериальным воспалением в течение 14 дней мониторинга

● **Figure 6.** Dynamics of colony-forming unit level in rats with pulmonary bacterial inflammation during 14 days of monitoring



Меченные биотином молекулы иммуноглобулинов всех классов были обнаружены в слюне в 1-й день, а следы IgA определялись даже на 3-й и 4-й дни эксперимента. Биотинилированные молекулы IgG, IgA и IgM, обнаруженные в образцах мочи через 1,5 ч, определялись в течение 12 ч после приема. В то же время непосредственно в крови биотинилированные иммуноглобулины выявлены не были, что объясняется их разведением в большом объеме крови.

Образцы мочи были подвергнуты концентрированию, что позволило обнаружить метку. Меченые молекулы иммуноглобулинов обнаруживались в копрофильтратах, начиная с 3-го дня после приема КИПа. Данные представлены на рис. 7.

Таким образом, при приеме КИПа *per os* часть иммуноглобулинов проходит желудочно-кишечный тракт и обнаруживается в фекалиях, некоторая часть иммуноглобулиновых молекул и их фрагментов всасывается в кровь, попадает в системный кровоток и может оказывать системное действие на организм. Кроме того, при энтеральном способе приема КИПа часть иммуноглобулинов всех трех классов остается в слюне пациента, что усиливает местный иммунитет ротоглотки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

1. Системная антибиотикотерапия при выявлении бактериального возбудителя, алгоритм выбора на основании действующих клинических рекомендаций. Дозирование согласно инструкции к лекарственному средству:

- пероральные аминопенициллины или аминопенициллины + клавулановая кислота, приоритетно диспергируемые таблетки и суспензия из-за более высокой биодоступности;
- пероральные цефалоспорины 2-го поколения, например, цефуросима ацетил.

2. Иммуномодулирующая, антимикробная и противовоспалительная терапия: интерферон α -2 β (Кипферон) ректально 5–7 дней:

- детям в возрасте до 1 года – по 1 супп. 1 р/сут;
- детям в возрасте до 12 лет – по 1 супп. 2 р/сут;
- взрослым и детям старше 12 лет – по 1 супп. 3 р/сут.

3. Жаропонижающая терапия по необходимости: парацетомол *per os*.

4. Симптоматическая терапия по необходимости:

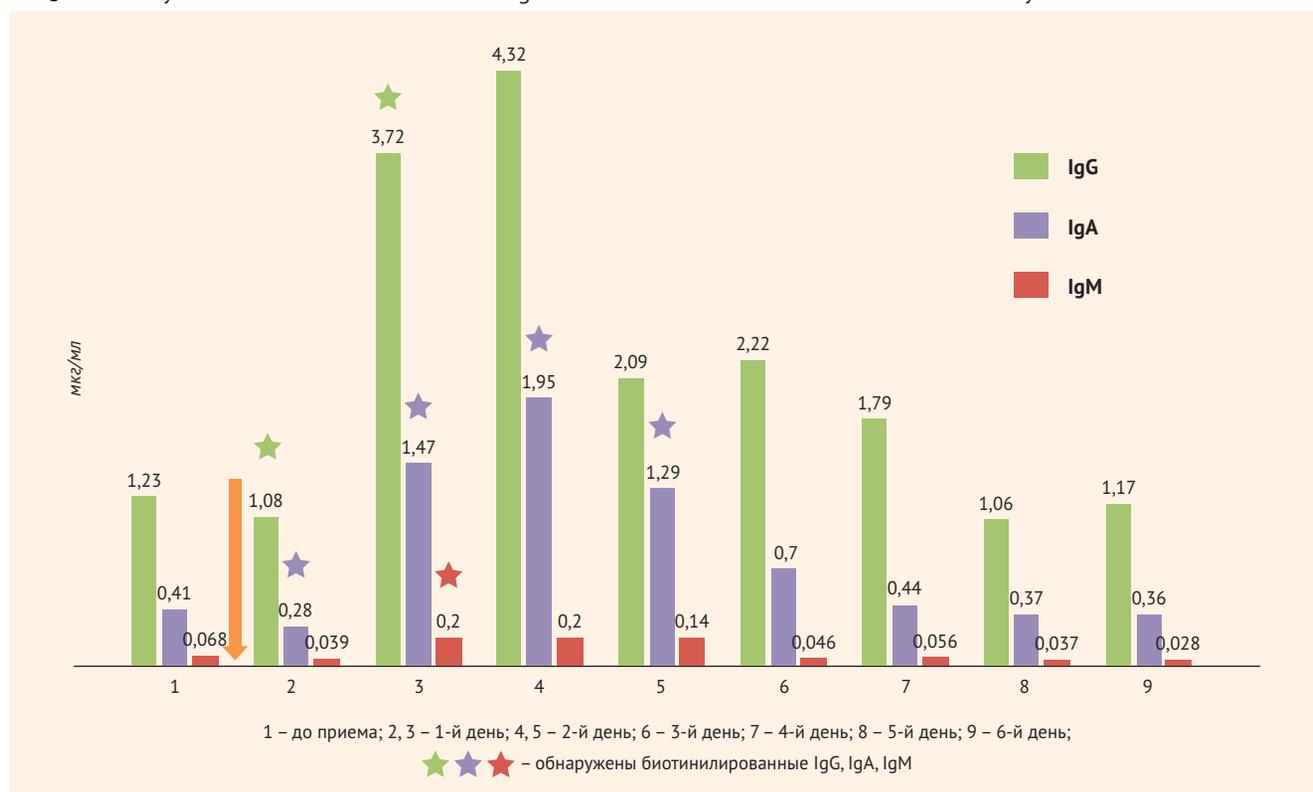
- ксилометазолин или оксиметазолин при заложенности носа – интраназально;
- бензидамина гидрохлорид при боли в горле – нанести на слизистую горла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная защитная реакция организма при вирусных инфекциях начинается с реализации реакций врожденного иммунитета, включающих синтез IFN α клетками, зараженными вирусом. В ответ на это происходит реакция уже иммунных клеток, которые стараются уничтожить зараженную клетку.

IFN α , помимо активации иммунных клеток, также запускает в клетки, зараженные вирусом, программу самоуничтожения – апоптоз. Поэтому важно, чтобы уро-

- **Рисунок 7.** Среднесуточная концентрация иммуноглобулинов в моче после приема биотинилированного КИПа
- **Figure 7.** Daily mean concentration of immunoglobulins in urine after administration of biotinylated CIP



вень IFN α был высоким для поддержаний этих процессов. При этом применение препарата Кипферон важно для поддержания высокого уровня IFN α , а значит, имеет обоснованное клиническое значение.

С другой стороны, пациент может обращаться за помощью позже, когда ведущая роль от врожденного иммунитета переходит к приобретенному иммунитету. Здесь важна активация приобретенного иммунитета для профилактики бактериальной инфекции с подключением различных типов Т-клеток, а также для дальнейшего формирования иммунной памяти, что обеспечит синтез специфических иммуноглобулинов. Поэтому применение интерферон-содержащего препарата Кипферон в этом случае также клинически обосновано.

Кроме того, за счет входящего в состав Кипферона комплекса специфических и неспецифических антител усиливаются возможности профилактики вторичных бактериальных инфекций по сравнению с аналогичными препаратами, содержащими в своем составе интерферон α -2 β с другими активными компонентами. Это объясняется тем, что на образование собственных антител требуется много времени, поэтому используемые в препарате антитела и являются дополнительным барьером для формирования поствирусных бактериальных осложнений.

Выводы

На основании современных знаний об иммунном ответе клиническое значение в лечении и профилактике осложнений ОРВИ имеет назначение препаратов, способных действовать как на острую фазу инфекционно-воспалительного процесса, рассмотренную на примере портрета пациента № 1, так и в фазу разрешения воспаления, рассмотренную на примере портрета пациента № 2.

Таким образом, оптимальным решением для борьбы с различной вирусной инфекцией, профилактики присоединения вторичной бактериальной инфекции, формирования поствирусных осложнений, в т. ч. образования очагов хронической инфекции, является назначение препарата Кипферон. Важнейшим отличием этого лекарственного средства от аналогичных препаратов является наличие в его составе иммуноглобулинового препарата (КИПа), который усиливает защиту организма от вторичных бактериальных осложнений.

Поступила / Received 28.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

Список литературы

- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. *Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация*. Витебск: ВГМУ; 2006. 198 с. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/11272>.
- Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2004;(1):29–33. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=1993>.
- Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial Lysates in the Prevention of Respiratory Tract Infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
- Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
- Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and Immunostimulatory Responses of Bacterial Lysates in Respiratory Infections and Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
- D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl*. 2017;73(4):381–396. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
- Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K., Guarda G. OM-85 Is an Immunomodulator of Interferon- β Production and Inflammasome Activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
- Souza F.C., Mocerlin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for Primary Prevention of Recurrent Airway Infections: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao5262.
- Schaad U.B. OM-85 BV, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>.
- Mauël J. Stimulation of Immunoprotective Mechanisms by OM-85 BV. A review of Results from in vivo and in vitro Studies. *Respiration*. 1994;61(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000196372>.
- Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(2):55–61. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
- Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
- Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромида. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):92–97. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861292-97>.
- Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромида в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3–2):312–315. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/942>.
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;1(11):42–46. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/vliyaniye_azoksimera_bromida_na_formirovaniye_vnekletochnyh_neytrofilnykh_lovushhek/.
- Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Замощина Т.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. *Вестник РАМН*. 2013;(10):46–52. Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/139/78>.
- Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милькин К.К., Протасова С.Ф., Ариневский В.П. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2005;4(2):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849659>.
- Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):47–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68147-58>.
- Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин А.И., Кешишян Е.С., Блинова В., Быстрова О.В. *Острые респираторные заболевания у детей*. М.: Медкнига; 2008. 36 с. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
- Korth M.J., Kash J.C., Furlong J.C., Katze M.G. Virus Infection and the Interferon Response: A Global View through Functional Genomics. *Methods Mol Med*. 2005;116:37–55. <https://doi.org/10.1385/1-59259-939-7-037>.
- Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and Viruses: An Interplay between Induction, Signalling, Antiviral Responses and Virus

- Countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(1):1–47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
22. Grandvaux N, tenOever B.R., Servant M.J., Hiscott J. The Interferon Antiviral Response: From Viral Invasion to Evasion. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(3): 259–267. <https://doi.org/10.1097/0001432-200206000-00008>.
 23. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses.* 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
 24. González-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory Functions of Type I Interferons. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(2):125–135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
 25. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017;164(11):652–660. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
 26. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(1):38–41. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/immunologiya/Nejtrofilnyne_ekstrakletochnye_lovushki_regulyatory_formirovaniya_vrozhdenного_i_adaptivного_immuniteta/.
 27. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РМУ.* 2020;(5):5–14. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/5/2/abstract?lang=ru>.
 28. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кукес И.В., Казимирский А.Н., Данилов А.Б., Лазарева Н.Б., Данилов А.Б. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии. *Фарматека.* 2020;27(14):37–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.00-00>.
 29. Ysebrant de Lendonck L., Martinet V., Goriely S. Interferon Regulatory Factor 3 in Adaptive Immune Responses. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(20):3873–3883. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1653-9>.
 30. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of Type I Interferon Responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
 31. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection. *J Interferon Cytokine Res.* 2015;35(12):925–934. <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
 32. Curreli S., Romerio F., Mirandola P., Barion P., Bemis K., Zella D. Human Primary CD4 + T Cells Activated in the Presence of IFN-Alpha 2b Express Functional Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21(6):431–437. <https://doi.org/10.1089/107999001750277916>.
 33. Gallagher K.M., Lauder S., Rees I.W., Gallimore A.M., Godkin A.J. Type I Interferon (IFN Alpha) Acts Directly on Human Memory CD4+ T Cells Altering Their Response to Antigen. *J Immunol.* 2009;183(5):2915–2920. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801607>.
 34. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A. et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon-Gamma Response to Viral Infection. *Science.* 2002;297(5589):2063–2066. <https://doi.org/10.1126/science.1074900>.
 35. Новикова Л.И., Зуева М.М., Алешкин В.А., Борисова И.В., Панурин Р.Л. Изучение фармакокинетики комплексного иммуноглобулинового препарата при пероральном введении. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2010;12(2):236b–237. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862620>.

References

1. Novikov D.K., Novikov P.D., Titova N.D. *Immunocorrection, Immuno-prophylaxis, Immunorehabilitation.* Vitebsk: VGMU: 2006.198 p. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/11272>.
2. Romantsov M.G., Shuldyakova O.G., Kovalenko A.L. Immunomodulators with Antiviral Activity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2004;(1):29–33. (In Russ.) Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=1993>.
3. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial Lysates in the Prevention of Respiratory Tract Infections. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
4. Suárez N., Ferrara F., Rial A., Dee V., Chabalgoity J.A. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
5. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and Immunostimulatory Responses of Bacterial Lysates in Respiratory Infections and Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(5):364–369. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.02.008>.
6. D'Alò G.L., Zorzoli E., Loria A., Terracciano E., Zaratti L., Franco E. Bacterial lysates: history and availability. *Ig Sanita Pubbl.* 2017;73(4):381–396. (In Italian). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099828/>.
7. Dang A.T., Pasquali C., Ludjigs K., Guarda G. OM-85 Is an Immunomodulator of Interferon-β Production and Inflammasome Activity. *Sci Rep.* 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
8. Souza F.C., Mocellin M., Ongaratto R., Leitão L.A.A., Friedrich F.O., Silveira V.D. et al. OM-85 BV for Primary Prevention of Recurrent Airway Infections: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO5262. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ao5262.
9. Schaad U.B. OM-85 BV, An Immunostimulant in Pediatric Recurrent Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *World J Pediatr.* 2010;6(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>.
10. Mauël J. Stimulation of Immunoprotective Mechanisms by OM-85 BV. A review of Results from in vivo and in vitro Studies. *Respiration.* 1994;61(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000196372>.
11. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer Bromide Is a Safe and Effective Preparation for the Treatment of Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract in Children: An Overview of the Results of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trials of Phase II and III. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017;(2):55–61. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_2/azoksimera-bromid-bezopasnyy-i-effektivnyy-preparat-pri-lechenii-ostrykh-respiratornykh-infektsiy-ve/.
12. Karaulov A.V., Gorelov A.V. Use of Azoximer Bromide for Treatment of Children's Inflammatory Infections of Respiratory System: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2019;11(4):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
13. Bulgakova V.A. Immunomodulators for the Prevention and Treatment of Acute Respiratory Infections: Efficacy of Azoximer Bromide. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(12):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861292-97>.
14. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Klimenkov I.V., Semenov N.V. The Role of Azoximera Bromide in Regulatory Mechanisms of Cell's Reactions at the Microbic Inflammation. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;(3–2): 312–315. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/942>.
15. Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenko M.V. Azoximer Bromide Effect on the Neutrophil Extracellular Traps Formation. *RMZh = RMJ.* 2019;(11):42–46. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/Vliyanie_azoksimera_bromida_na_formirovaniye_vnekletochnyh_nejtrofilnykh_lovushhek/.
16. Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Lyapyna E.P., Soboleva L.A. Results and Prospects of Interferone Inducers Using in Infectious Diseases Treatment. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;(10):46–52. (In Russ.) Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/139/78>.
17. Obraztsova E.F., Osidak L.V., Afanaseva O.I., Golovacheva E.G., Milkint K.K., Protasova S.F., Arinevsky V.P. Recombinant Interferon Alpha-2 Preparations in the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Detskiiye infektsii = Children Infections.* 2005;4(2):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12849659>.
18. Durneva E.I., Sokolov D.I., Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Interferons: Pathogenetic Rationale for the Treatment of External Genital Endometriosis and Clinical Efficacy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68147-58>.
19. Klyuchnikov S.O., Zaytseva O.V., Osmanov I.M., Kravpkin A.I., Keshishyan E.S., Blinova V., Bystrova O.V. *Acute respiratory diseases in children.* Moscow: Medkniga; 2008. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
20. Korth M.J., Kash J.C., Furlong J.C., Katze M.G. Virus Infection and the Interferon Response: A Global View through Functional Genomics. *Methods Mol Med.* 2005;116:37–55. <https://doi.org/10.1385/1-59259-939-7037>.
21. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and Viruses: An Interplay between Induction, Signalling, Antiviral Responses and Virus Countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
22. Grandvaux N., tenOever B.R., Servant M.J., Hiscott J. The Interferon Antiviral Response: From Viral Invasion to Evasion. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(3):259–267. <https://doi.org/10.1097/0001432-200206000-00008>.

23. Shim J.M., Kim J., Tenson T., Min J.Y., Kainov D.E. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8):223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
24. González-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory Functions of Type I Interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):125–135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
25. Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Semenova L.Y. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;164(11):652–660. (In Russ.) Available at: <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/11/1028/>.
26. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil Extracellular Traps Regulate the Development of Innate and Adaptive Immune System. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):38–41. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/immunologiya/Neytrofilnyne_ekstrakletochnye_lovushki_regulyatory_formirovaniya_vrohdennogo_i_adaptivnogo_immuniteta/.
27. Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Antiviral System of Innate Immunity: COVID-19 Pathogenesis and Treatment. *Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(5):5–13. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/5/2/abstract?lang=ru>.
28. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirsky A.N., Danilov An.B., Lazareva N.B., Danilov A.B. Modern Knowledge of Inflammatory Diseases of Various Localization and Etiology: New Possibilities of Pharmacotherapy. *Farmateka = Pharmateca*. 2020;27(14):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.00-00>.
29. Ysebrant de Lendonck L., Martinet V., Goriely S. Interferon Regulatory Factor 3 in Adaptive Immune Responses. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(20):3873–3883. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1653-9>.
30. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of Type I Interferon Responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
31. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(12):925–934. <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
32. Curreli S., Romero F., Mirandola P., Barion P., Bemis K., Zella D. Human Primary CD4 + T Cells Activated in the Presence of IFN-Alpha 2b Express Functional Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21(6):431–437. <https://doi.org/10.1089/107999001750277916>.
33. Gallagher K.M., Lauder S., Rees I.W., Gallimore A.M., Godkin A.J. Type I Interferon (IFN Alpha) Acts Directly on Human Memory CD4+ T Cells Altering Their Response to Antigen. *J Immunol*. 2009;183(5):2915–2920. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801607>.
34. Nguyen K.B., Watford W.T., Salomon R., Hofmann S.R., Pien G.C., Morinobu A. et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon-Gamma Response to Viral Infection. *Science*. 2002;297(5589):2063–2066. <https://doi.org/10.1126/science.1074900>.
35. Novikova L.I. Zueva M.M., Aleshkin V.A., Borisova I.V., Panurina R.L. Study of the Pharmacokinetics of a Complex Immunoglobulin Preparation after Oral Administration. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):236b–237. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862620>.

Информация об авторах:

Салмаси Жан Мустафевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profjms@yandex.ru

Казимирский Александр Николаевич, д.б.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alnica10@mail.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач – клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. М. Калитниковская, д. 2/1; ilyakukes@gmail.com

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; poryadin_GV@rsmu.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич, к.ф.н., член, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. М. Калитниковская, д. 2/1; доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11; pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Information about the authors:

Jean M. Salmasi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profjms@yandex.ru

Alexander N. Kazimirskii, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Molecular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alnica10@mail.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ilyakukes@gmail.com

Gennady V. Poryadin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; poryadin_GV@rsmu.ru

Dmitry I. Pozdnyakov, Cand. Sci. (Pharm.), the Member of International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Territory, 357532, Russia; pozdniackow.dmitry@yandex.ru