

А.В. ЛЕПЕХИН, д.м.н., профессор, Е.Н. ИЛЬИНСКИХ, д.м.н., профессор, Л.В. ЛУКАШОВА, д.м.н., профессор, Е. В. ЗАМЯТИНА, Е.В. ПОРТНЯГИНА, к.м.н., Н.С. БУЖАК, к.м.н., Н.Н. ПУЧКОВА, к.м.н., Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

НА ПРИМЕРЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ГРИППА

Йодантипирин® – индуктор эндогенного интерферона (ИФН), который применяется при различных вирусных инфекциях, включая клещевой энцефалит (КЭ) и грипп. Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить эффективность использования препарата Йодантипирин® в целях экстренной профилактики и/или лечения гриппа и лихорадочной формы КЭ.

Ключевые слова:

вирусные инфекции
экстренная профилактика
лечение
индуктор

Оценка эффективности применения препарата Йодантипирин® проводилась в трех исследованиях. Проведена оценка эффективности экстренной профилактики гриппа среди работников предприятий, которые получали препарат Йодантипирин® по схеме I (200 мг 2 раза в нед.) или по схеме II (100 мг в течение 7 дней). С целью оценки терапевтической эффективности Йодантипирина при КЭ этот препарат назначался в стандартной 9-дневной схеме больным лихорадочной формой КЭ (основная группа). Группы сравнения получали иммуноглобулин (ИГ). Эффективность Йодантипирина в экстренной профилактике КЭ изучена среди волонтеров. Основная группа получала Йодантипирин® по стандартной схеме, а группа сравнения – ИГ. Профилактическую эффективность препарата Йодантипирин® оценивали по уровню заболеваемости, а терапевтическую эффективность – по продолжительности симптомов в сравниваемых группах, а также с использованием иммунологических методов. Все полученные данные обрабатывались статистически.

Установлено, что применение препарата Йодантипирин® существенно снижало заболеваемость гриппом и ОРВИ, а также приводило к увеличению уровней интерферонов (ИФН)-альфа в сыворотке крови. Наиболее эффективным было использование схемы II. При использовании Йодантипирина для терапии КЭ было показано существенное снижение в основной группе продолжительности основных симптомов заболевания. Показана высокая профилактическая эффективность препарата Йодантипирин® не только в ранние, но и в более поздние сроки после

присасывания клеща. Кроме того, Йодантипирин® существенно повышал продукцию ИФН в сыворотке крови, а также в отличие от ИГ не приводил к подавлению продукции специфических антител к вирусу КЭ.

Йодантипирин® является российским противовирусным препаратом – индуктором эндогенного интерферона (ИФН), который обладает иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью при различных вирусных инфекциях, включая клещевой энцефалит (КЭ) и грипп [1, 2].

Известно, что грипп – одна из наиболее актуальных вирусных инфекций, склонных к эпидемическому и пандемическому распространению, а КЭ – это природно-очаговое вирусное заболевание, передающееся иксодовыми клещами, наиболее актуальное для Российской Федерации [3]. Основным направлением в предупреждении заболеваемости КЭ и гриппом является вакцинация населения. Кроме этого, при этих инфекциях в период подъема заболеваемости применяется экстренная профилактика с использованием противовирусных препаратов. В случае КЭ экстренная профилактика обычно проводится с применением препарата иммуноглобулин (ИГ) против КЭ сразу после присасывания клеща и получения положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА), свидетельствующих об обнаружении вируса КЭ в клеще и/или в крови [3, 4]. На сегодняшний день доказано, что эффективность профилактического действия данного серопрепарата находится в прямой зависимости от сроков его введения с момента инфицирования вирусом КЭ [4]. Иммуноглобулин против КЭ нецелесообразно применять при повторных укусах клещей в течение одного эпидсезона. Кроме того, этот препарат имеет высокую стоимость и не является эффективным в случае инфицирования другими инфекционными агентами, возбудителями арбовирусных инфекций [5, 6].

В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной профилактики и лечения КЭ и гриппа

стало применение индукторов ИФН, к которым относится Йодантипирин® (производитель ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» по заказу ООО «Наука, Техника, Медицина», Томск, Российская Федерация; действующее вещество: йодофеназон (iodorphenazone); химическое название: 1-фенил-2,3-диметил-4-йодпиразолон) [2, 4, 5]. Этот препарат, индуктор эндогенных ИФН 1-го и 2-го типов, из класса нестероидных противовоспалительных препаратов, производных пирозолона, был зарегистрирован и применяется для профилактики и лечения неочаговых форм КЭ и некоторых других вирусных инфекций (РУ №ЛС-002505 от 29.12.2006, ЛС-002505 от 24.02.2010, РУ ЛС 002505 от 16.09.2011) [1, 7–11].

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить эффективность использования отечественного индуктора интерферонотенеза Йодантипирин® в целях экстренной профилактики и/или лечения гриппа и лихорадочной формы КЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности применения препарата Йодантипирин® проводилась в трех исследованиях (исследование I, II и III). Все работы были одобрены Этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России и проведены после получения информированного согласия участников в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией и действующим законодательством РФ.

Первое исследование (исследование I) проводилось для определения эффективности экстренной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с использованием двух схем применения препарата Йодантипирин® среди работников двух предприятий г. Томска, которые находились под наблюдением в период эпидемических вспышек этих заболеваний. На одном из предприятий было обследовано 97 человек, из которых 61 работник принимал для экстренной профилактики гриппа Йодантипирин® по схеме I (основная группа), а 36 – не получали Йодантипирин® (контрольная группа); на втором предприятии наблюдалось 344 человека, из которых 172 получали Йодантипирин® по II схеме, а 172 работника этот препарат не принимали (контрольная группа). Согласно схеме I Йодантипирин® назначался в дозе 200 мг 2 раза в неделю, а в соответствии со схемой II – по 100 мг в течение 7 дней, с повторением курса после 3-дневного перерыва. Профилактическую эффективность препарата Йодантипирин® оценивали по уровням заболеваемости гриппом и ОРВИ в основных и контрольных группах. Кроме того, в основных группах по 20 человек в каждой проводились параклинические и иммунологические исследования (определение в сыворотке крови ИФН-альфа и бета) до приема препарата, а также через 2 и 4 нед. после начала курса профилактического применения препарата Йодантипирин®.

Второе исследование (исследование II) было проведено с целью оценки эффективности использования пре-

парата Йодантипирин® для терапии лихорадочной формы КЭ. Диагноз КЭ был поставлен на основании клинической картины заболевания и положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В исследование было включено 130 больных лихорадочной формой КЭ, госпитализированных в клинику инфекционных болезней г. Томска, из которых 50 человек получали Йодантипирин® (группа 1), 46 пациентов – иммуноглобулин (ИГ) против вируса КЭ (группа 2), а 34 больным была назначена комбинированная терапия: ИГ против вируса КЭ и Йодантипирин® (группа 3). Препарат Йодантипирин® (таблетки 100 мг) применялся перорально после еды по стандартной схеме: 300 мг 3 раза в день в течение первых двух дней, по 200 мг 3 раза в день в течение последующих двух дней и по 100 мг 3 раза в день в течение последующих 5 дней. Препарат сравнения – ИГ (ампулы 1 мл; производство ЗАО «Микроген», ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, Российская Федерация), титрованный против вируса КЭ (титр 1:80), вводили внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела в течение 3 суток. Кроме того, всем больным КЭ проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия.

Для отбора участников третьего исследования (исследование III), выполненного с целью изучения эффективности применения препарата Йодантипирин® в экстренной профилактике КЭ, был проведен скрининг волонтеров среди людей, обратившихся на пункты профилактики клещевых инфекций г. Томска после присасывания клеща. Критериями включения в исследование служили: возраст от 18 до 60 лет; отсутствие в анамнезе указания на заболевание или вакцинацию против КЭ и/или факта присасывания вирусофорного клеща; обнаружение антигена вируса КЭ методом ИФА в клеще и/или в крови пациента в срок не ранее чем через 24 ч от момента присасывания клеща; отрицательный результат исследования IgG к вирусу КЭ; отсутствие противопоказаний к применению препаратов Йодантипирин® и ИГ. В результате скрининга были сформированы две, сопоставимые по различным параметрам, группы волонтеров.

В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной профилактики и лечения КЭ и гриппа стало применение индукторов ИФН, к которым относится Йодантипирин®

Основная группа, включавшая 73 человека, получила в качестве курса экстренной профилактики Йодантипирин®, а группе сравнения (контроль), состоявшей из 44 человек, был внутримышечно введен ИГ против КЭ (титр 1:160; серии: №210109, 020309 и 070509; производство ЗАО «Микроген», ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, Российская Федерация). Дизайн исследования был построен по принципу открытого рандомизированного сравнительного исследования. В целях экстренной профилактики препарат Йодантипирин® назначался по стандартной 9-дневной схеме, предусмотренной инструкцией к его примене-

нию и приведенной выше (курсовая доза 4,5 г). Назначение испытуемым ИГ против КЭ производилось в соответствии с инструкцией (2005 г.) из расчета 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно однократно. Клиническое и иммунологическое (методом ИФА определение антигена вируса КЭ, а также IgM и IgG к вирусу КЭ) обследование волонтеров проводилось в процессе 3 визитов – до назначения препаратов (визит 1), а также через 10–14 дней (визит 2) и через 21–28 дней (визит 3) от начала экстренной профилактики. Кроме того, изучение маркеров вируса КЭ в сыворотке крови участников исследования дополнительно проводилось через 3 мес. (визит 4). У 27 волонтеров из основной группы в сроки трех визитов были взяты образцы крови для получения культур моноклеарных клеток. Спонтанные уровни продукции ИФН-альфа, ИФН-гамма и интерлейкинов-2, -4 и -10 (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) в супернатантах полученных культур были определены с помощью твердофазного ИФА в соответствии с инструкциями, предлагаемыми производителем тест-систем.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ «Statistica 6.0». Достоверность различий качественных признаков в ходе анализа частот проверяли при помощи точного теста Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Для определения существования связи между параметрами вычисляли ранговую корреляцию Спирмена. Кроме того, применялись параметрический критерий Стьюдента для зависимых выборок, непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений, а также критерий Фридмана – непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании I было установлено, что заболеваемость гриппом и ОРВИ в группе людей, принимавших Йодантипирин® по схеме I, составила 9,8%, в то время как в соответствующей контрольной группе – 33,3%, т. е. индекс эффективности составил – 3,4, а показатель защищенности – 70,6%. Прием Йодантипирина по схеме II позволил снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ в 9,2 раза, т. е. индекс эффективности этой схемы был существенно выше – до 9,2, а показатель защищенности – 89,1%. Незначительные побочные эффекты от приема препарата Йодантипирин® наблюдались только у 5 человек, из которых у 2 была головная боль, еще у 2 – боли в животе, а у 1-го – жидкий стул. Контроль динамики изменений биохимических показателей функционального состояния печени позволил заключить, что в использованных дозах Йодантипирин® практически не оказывает токсического действия на гепатобилиарную систему взрослых людей. Показано, что ведущим фактором профилактического действия Йодантипирина является выраженная стимуляция выработки ИФН-альфа и бета. Уже через 4 ч после приема препарата уровень этих противовирусных белков у большинства людей увеличивается в

десяtkи, а через 12 и 24 ч – в сотни раз. При этом происходит значительная стимуляция гуморального и клеточного иммунитета. Повышенная активность ИФН в сыворотке крови людей сохранялась до конца наблюдения. Высокое содержание ИФН (более 500 пкг/мл сыворотки крови) определялось у лиц, принимавших Йодантипирин® по схеме I, только в 25 % случаев, а по схеме II – в 44,4 % случаев. Таким образом, препарат Йодантипирин® является эффективным профилактическим средством при гриппе и ОРВИ.

Постинфекционный астенический синдром среди перенесших лихорадочную форму КЭ наблюдался значительно реже у лиц, получавших в острый период заболевания Йодантипирин®, чем у реконвалесцентов из групп сравнения

В исследовании II было показано, что продолжительность лихорадочного периода у больных, получавших ИГ против КЭ, в среднем составила 3,7 суток. Данный период оказался достоверно короче по времени у пациентов, лечившихся Йодантипирином, – $2,7 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$), причем у половины больных нормализация температуры тела отмечена в первые два дня приема препарата. У больных на фоне совместного применения Йодантипирина и ИГ температура тела нормализовалась лишь на $4,0 \pm 0,5$ день от начала терапии ($p < 0,01$). Существенные различия зарегистрированы и в продолжительности ряда других симптомов КЭ. У пациентов, получавших Йодантипирин®, общеинфекционные проявления заболевания купировались существенно быстрее, чем у пациентов из групп сравнения: головная боль – в 1,4 и 1,9 раза, тошнота – в 1,8 и 2 раза, слабость – в 1,4 и 1,6 раза. Аналогичные результаты получены и при наблюдении ряда других симптомов: боль в глазных яблоках исчезала в среднем в 1,7 раза быстрее у больных из первой группы, чем у пациентов, получавших ИГ, и в 1,5 раза быстрее, чем у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Постинфекционный астенический синдром среди перенесших лихорадочную форму КЭ наблюдался значительно реже у лиц, получавших в острый период заболевания Йодантипирин®, чем у реконвалесцентов из групп сравнения. Продолжительность указанного синдрома была также короче у лиц, входивших в первую группу. Кроме того, продолжительность антигенемии вируса КЭ была короче у лиц, леченных Йодантипирином ($p < 0,01$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной терапевтической эффективности препарата Йодантипирин® при лихорадочной форме КЭ.

В исследовании III среди обследованных волонтеров, получавших экстренную профилактику КЭ, отсутствовали случаи манифестных форм заболеваний КЭ. В основной группе у 8 (10,9%) волонтеров на фоне приема Йодантипирина были зарегистрированы следующие побочные явления легкой степени тяжести: тошнота (у 4,1%), боль в эпигастриальной области (у 4,1%), головная боль умеренной интенсивности и без четкой локализа-

ции (у 2,7%). В группе, которой назначался Йодантипирин®, в отличие от группы сравнения, получавшей ИГ, большинство волонтеров начали получать курс экстренной профилактики в поздние сроки (через 4 и более суток) после укуса клеща ($p = 0,044$), т. е. в те сроки, когда применение ИГ считается малоэффективным. В сроки 1-го и 2-го визитов отсутствовали различия в распределении участников исследования между обследованными группами по наличию в сыворотке крови специфических IgG к антигену вируса КЭ ($p > 0,05$). Однако уже на 3-й визит распределение волонтеров по этому показателю существенно отличалось в группах, получавших Йодантипирин® и ИГ ($p = 0,0007$). В основной группе у 21,9% обследованных лиц в сыворотке крови были обнаружены поздние антитела к вирусу КЭ. В то же время у всех волонтеров в группе, получавших ИГ, этот показатель был отрицателен. Более того, эта тенденция сохранялась и на 4-й визит после начала курса экстренной профилактики ($p = 0,0015$), что отражает активность гуморального иммунитета в ответ на специфическую антигенную нагрузку в основной группе, в отличие от группы, получавшей ИГ.

В результате изучения уровней спонтанной продукции цитокинов в группе волонтеров, получавших Йодантипирин®, было показано, что в динамике трех визитов статистически значимые различия имеют уровни продукции в супернатантах ИФН-альфа ($p = 0,041$) и ИЛ-10 ($p = 0,003$) между 2-м и 3-м визитом, а также для ИЛ-10 ($p = 0,012$) между 1-м и 2-м визитом. Кроме того, установлено статистически значимое повышение содержания в супернатантах ИФН-гамма ($p = 0,012$) между 1 и 2 визитами на фоне применения Йодантипирина, с дальнейшим динамическим снижением уровня этого показателя до исходных значений к визиту 3 ($p = 0,06$), что соответствовало смешанному Т-хелпер 1/Т-хелпер 2-типу, адекватному варианту иммунного ответа на вирусную инфекцию [12].

Кроме того, Научно-образовательным центром доказательной медицины Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России с 2001 по

2009 г. был проведен метаанализ данных пострегистрационного мониторинга применения Йодантипирина для экстренной профилактики КЭ в Иркутской, Томской, Омской, Вологодской областях и в г. Санкт-Петербурге.

Общий объем выборки составил 230 700 человек, 76 897 из которых принимали Йодантипирин®, 55 687 человек – ИГ, а 98 146 человек по разным причинам не получали профилактику. В группе лиц, получавших Йодантипирин®, заболело КЭ – 93 человека (0,11 %), в группе принимавших ИГ – 382 (0,55 %), а в группе без профилактики – 2 086 человека (1,9 %).

Таким образом, профилактика как ИГ, так и препаратом Йодантипирин® приводит к статистически значимому снижению процента заболевших КЭ. Обобщенные результаты наблюдений указывают на снижение процента заболевших КЭ при применении Йодантипирина, по сравнению с ИГ.

Суммарное отношение шансов, рассчитанное с помощью метода Woolf, составило $OR = 2,2$ (95%, ДИ = 1,39–2,97), что указывает на статистически значимое снижение риска заболевания КЭ при использовании в качестве средства экстренной профилактики КЭ препарата Йодантипирин® в 2,2 раза с доверительной вероятностью 95% [13].

Клинико-экономический анализ показал, что при применении с целью экстренной профилактики клещевого энцефалита препарата Йодантипирин® (ОАО «Фарм-стандарт-Томскхимфарм», Россия, г. Томск) в сравнении с иммуноглобулином человека против клещевого энцефалита («Микроген», Россия) можно добиться как существенной экономии бюджетных средств (3 840 руб. на 1 пациента), так и значительного улучшения клинических исходов (предотвращение развития дополнительно 1 случая КЭ на 100 пациентов, получивших профилактику) [14].

Активное внедрение Йодантипирина в качестве средства профилактики КЭ сможет способствовать как оптимизации расходов бюджета системы здравоохранения на различных уровнях, так и повышению качества медицин-



Йодантипирин® - защита от энцефалита!

Эффективное средство экстренной профилактики клещевого энцефалита, препятствующее развитию вирусной инфекции как на ранних, так и на поздних сроках назначения препарата.

Комплексное противовирусное и иммуностимулирующее действие (индуктор клеточного и гуморального иммунитета).

Эффективность доказана многолетними многоцентровыми клиническими исследованиями.

Безопасен.
Нетоксичен.

Хорошо переносится.

Отпускается без рецепта.



ООО «НТМ» (3822) 42-42-92

йодантипирин.рф

ской профилактики такой социально-значимой патологии, как клещевой энцефалит.

Другие преимущества применения Йодантипирина:

- назначение схемы экстренной профилактики (после укуса клеща) не зависит от получения результатов исследования клеща или крови пострадавшего;
- препарат может быть назначен лицам с поздним обращением (после 3–4 суток) от момента присасывания клеща;
- не требуется особых условий хранения (соблюдения температурного режима);
- не требуется дополнительных накладных расходов и участия медперсонала;
- хорошая переносимость, практически отсутствуют противопоказания;
- возможность применения при наличии противопоказаний к введению специфического иммуноглобулина (отягощенный аллергический анамнез);
- возможность применения лицами, прошедшими вакцинацию (такая комплексная методика только увеличивает шансы защитить пострадавшего от заболевания клещевым энцефалитом).

Кроме того, в отечественной литературе имеются публикации об успешном использовании препарата Йодантипирин® в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Показано, что раннее назначение Йодантипирина способствует росту ИФН-синтезирующей способности лейкоцитов при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС, обеспечивает быструю положительную динамику основных клинических симптомов и показателей, характеризующих функциональную способность почек [7]. Препарат

Йодантипирин® оказывает антиоксидантный эффект при ГЛПС, что проявляется в снижении первичных и вторичных продуктов липопероксидации и в повышении активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Показано, что применение Йодантипирина в терапии больных ГЛПС оказывает нормализующее влияние на показатели клеточного иммунитета [11]. Кроме того, в различных исследованиях изучена клиническая эффективность препарата Йодантипирин® у больных ангенитальным кондиломатозом и генитальным герпесом [8–10].

ВЫВОДЫ

Препарат Йодантипирин® обладает иммуномодулирующими свойствами, является индуктором интерферона и не оказывает депрессивного действия на формирование специфического гуморального иммунитета при различных вирусных инфекциях, включая КЭ. Препарат эффективен для сезонной профилактики гриппа и ОРВИ, а также является высокоэффективным средством экстренной профилактики КЭ, которое препятствует развитию вирусной инфекции не только в ранние, но и в поздние сроки назначения, когда введение ИГ против КЭ неэффективно. Назначение препарата сопровождается нормализацией иммунологических показателей и исчезновением патологических симптомов у больных лихорадочной формой КЭ. Выраженность лечебного и профилактического эффектов Йодантипирина в отношении КЭ сопоставима с активностью специфического ИГ против КЭ. Все выявленные нами побочные симптомы при назначении Йодантипирина были легкой степени тяжести и не требовали отмены препарата или дополнительной медикаментозной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Яворовская В.Е., Саратиков А.С., Федоров Ю.В. Йодантипирин – средство для лечения и профилактики клещевого энцефалита. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 1998, 61(1): 51–53.
2. Khudoley VN, Saratikov AS, Yavorskaya VE, Evstropov AN, Lepekhin AV, Portnyagina EV et al. Antiviral Activity of Jodantipyrin – An Anti-Inflammatory Oral Therapeutic with Interferon-Inducing Properties. *An Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medical Chemistry*, 2008, 7: 106–115.
3. Zlobin VI, Ryazantseva NV, Novitsky VV, Lepekhin AV. Tick-borne encephalitis. In: *Progress in encephalitis research*. NY: Nova Science Publishers Inc., 2005.
4. Аитов К.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И. Возможности экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Медицинский совет*, 2013, 3: 102–105.
5. Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный клинко-экономический анализ йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Качественная клиническая практика*, 2015, 1: 44–52.
6. Пеневская Н.А. Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2010, 50(1): 39–45.
7. Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х., Галиева А.Т. Клиническая эффективность препарата «Йодантипирин» в терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*, 2008, 12: 222–223.
8. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Зуев А.В., Чукаева Л.М., Шперлинг И.А. Особенности применения индукторов интерферона у больных острым коническим кондиломатозом ангенитальной области. *Казанский медицинский журнал*, 2008, 89(6): 812–814.
9. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Чукаева Л.М., Худолей В.Н. Йодантипирин в лечении папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*, 2009, 1: 49–53.
10. Шперлинг Н.В., Шаропина А.В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*, 2009, 24(1–2): 104–107.
11. Хунафина Д.Х., Алехин Е.К., Камиллов Ф.Х., Абдулова Г.Р., Галиева А.Т. Современные аспекты патогенеза и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2007, 2(5): 50–53.
12. Liu XS, Leerberg J, MacDonald K, Leggett GR, Frazer IH. IFN-γ promotes generation of IL-10 secreting CD4+ T that suppress generation of CD8 responses in an antigen-experienced host. *Immunology*, 2009, 183(3): 51–58.
13. Дорошенко А.С., Поморцева Е.А., Морозова К.В., Фокин В.А. Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена*, 2013, 1: 38–39.
14. Ашихмин Я.И., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный клинко-экономический анализ Йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита. *Качественная клиническая практика*, 2015, 1: 44–52.