



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/ 034 от 05 апреля 2006 года

Действительно до 05 апреля 2010 года

Название медицинской технологии:

**Использование препаратов Ингарон и Альфарона
в лечении и профилактике гриппа, в том числе
птичьего происхождения**

Аннотация:

Способ профилактики и лечения гриппа, в том числе птичьего происхождения, заключается в использовании в программе комплексной терапии противовирусных средств - препаратов Ингарон (рекомбинантный интерферон человеческий-гамма) и Альфарона (интерферон-альфа2b), вводимых интраназально.

Показания, противопоказания и материально-техническое оснащение изложены в приложении.

Заявитель:

ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон»
(142279, Московская обл., Серпуховский р-н., п. Оболенск, корп. 72а).

Соработчики:

- Центральный НИИ эпидемиологии и микробиологии (Москва);
- ГУ НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург);
- Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова.

Уровень/масштаб использования:

Лечебно-профилактические учреждения амбулаторно-поликлинической сети.

Медицинская технология предназначена для:

врачей общей практики (семейных врачей), врачей-инфекционистов, пульмонологов, участковых терапевтов.

Руководитель


(подпись, печать)



Р.У. Хабриев

* - без приложения (1 лист) недействительно.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ

№ ФС-2006/ 034

от 05 августа 2006 года

Название медицинской технологии:

**Использование препаратов Ингарон и Альфарона
в лечении и профилактике гриппа, в том числе
птичьего происхождения**

Показания:

- Лечение различных клинических форм гриппа;
- Экстренная профилактика гриппа в период межсезонного подъема заболеваемости;
- Лечение различных клинических форм «птичьего» гриппа;
- Экстренная профилактика «птичьего» гриппа в условиях возможного его распространения.

Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость препаратов интерферона;
- Беременность (для ингарона);
- Возраст менее 7 лет (для ингарона);
- Аллергические заболевания, протекающие в тяжёлой форме (для альфароны).

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- Ингарон - интерферон-гамма, лиофилизат для приготовления раствора (рег. № ЛС-001330, рег. № ЛС-000924) - для интраназального введения, ООО «НПП «Фармаклон», Россия;
- Альфарона - интерферон альфа-2b, лиофилизат для приготовления раствора (рег. № ЛС-001041, рег. № ЛС-001040) - для интраназального введения, ООО «НПП «Фармаклон», Россия.

Руководитель

(подпись, печать)



ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон»
(142279, Московская обл., Серпуховский р-н., п. Оболенск, корп. 72а)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ «ИНГАРОН» И «АЛЬФАРОНА» В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА, В ТОМ ЧИСЛЕ ПТИЧЬЕГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(Медицинская технология)

Москва — 2006

**Способ профилактики и лечения гриппа,
в том числе птичьего происхождения, заключается в использовании
в программе комплексной терапии противовирусных средств — препаратов «Ингарон»**

(рекомбинантный интерферон человеческий-гамма)
и «Альфарона» (интерферон-альфа-2b), вводимых интраназально.
Метод предназначен для врачей общей практики (семейных врачей),
врачей-инфекционистов, пульмонологов,
участковых терапевтов лечебно-профилактических учреждений
амбулаторно-поликлинической сети.

Заявитель: ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон»
(142279, Московская обл., Серпуховский р-н., п. Оболенск, корп. 72а).

Учреждения-соработчики:

- Центральный НИИ эпидемиологии и микробиологии (Москва);
- ГУ НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург);
- Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова.

Авторы:

**В. В. МАЛЕЕВ, О. И. КИСЕЛЕВ, Т. В. СОЛОГУБ, В. А. ШМЕЛЕВ, М. А. БРОНШТЕЙН,
Л. И. АПАНАНСКИЙ, А. В. ШАБРОВ, Э. Г. ДЕЕВА, Е. В. ЭСАУЛЕНКО, И. ЙОЛА.**

Рецензенты:

Н.М.БЕЛЯЕВА — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
инфекционных болезней ГОУ дополнительного профессионального образования
Российской государственной медицинской академии
последипломного образования;

Н.А.МАЛЫШЕВ — доктор медицинских наук, главный специалист по инфекционным болезням
и СПИДу Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач
Инфекционной клинической больницы №1 г. Москвы.

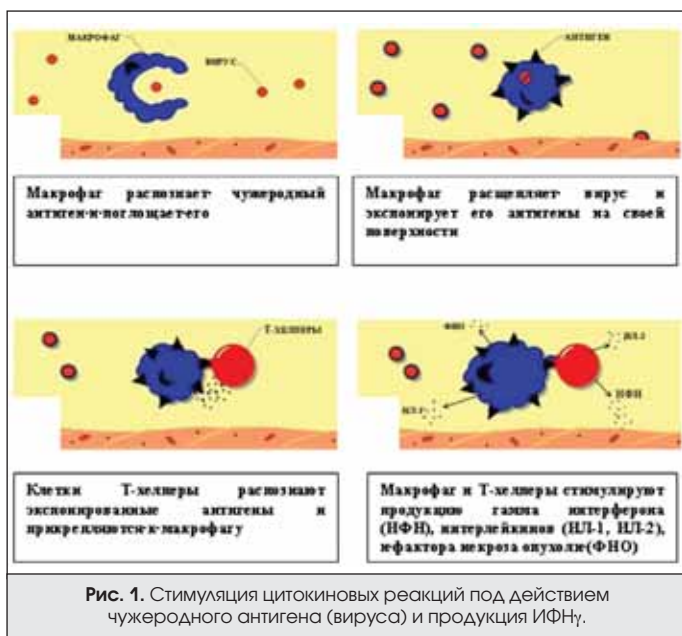
Введение

Вирусные инфекции в нашей стране и мире остаются одной из самых актуальных проблем как прошлого, так и нынешнего тысячелетия. Высокая заболеваемость, поражение трудоспособного населения, разнообразие клинических форм, высокий риск хронизации процесса или малигнизации, постоянное появление новых вирусов, патогенных для человека, возможность возникновения эпидемий, нередко перерастающих в пандемии, определяют широкий интерес исследователей к вопросам профилактики, диагностики и терапии данных заболеваний. К социально значимым и широко распространенным на территории Российской Федерации вирусным инфекциям можно отнести грипп и другие ОРВИ, вирусные гепатиты, герпетическую и папилломавирусную инфекции, а также ВИЧ/СПИД. К ключевым вопросам инфекционной патологии и вирусологии относятся соответственно терапия инфекционных заболеваний вирусной этиологии и разработка высокоэффективных средств.

Сегодня этиотропная (противовирусная) терапия в представлении врачей разных специальностей прежде всего ассоциируется с использованием интерферонов (ИФН). ИФН — семейство цитокинов, играющих важнейшую

роль в иммунном ответе организма на инфекции. Впервые ИФН были идентифицированы как эндогенные иммуномодуляторы с высокой противовирусной активностью. В 1957 г. Isaacs и Lindenmann сообщили, что инфицированные гриппом клетки куриного эмбриона продуцируют фактор, обладающий противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа. В настоящее время это становится понятным, так как известно, что вирусы гриппа являются сильными индукторами ИФН, хотя при дальнейшем развитии гриппозной инфекции они подавляют систему ИФН 1-го типа и тем самым способствуют развитию иммуносупрессии. Это свойство особенно выражено у высокопатогенных вирусов гриппа, к которым относятся вирусы гриппа птиц.

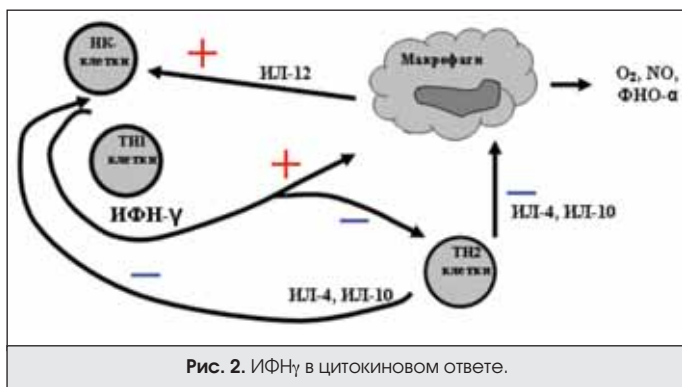
Известно, что для всех высших организмов характерно наличие 2 типов ИФН. ИФН α и ИФН β относятся к ИФН 1-го типа, ИФН γ — к ИФН 2-го типа (7). Многочисленные исследования продемонстрировали огромную роль ИФН в противовирусной защите. Многие вирусинфицированные клетки способны синтезировать ИФН α и ИФН β . ИФН γ синтезируется только центральными клетками иммунной системы, а именно: натуральными киллерами (NK-клетки), Т-хелперами и Т-супрессорами.



Стойкий и все возрастающий интерес к данным белкам обусловлен прежде всего их широким, практически универсальным спектром противовирусной активности. В настоящее время ИФН широко применяются для лечения многих заболеваний, в том числе вирусной этиологии (2, 4). В современной медицинской практике широко применяется α -2-ИФН как природного, так и рекомбинантного происхождения. Доказана клиническая эффективность различных доз, форм и схем применения ИФН при острых и хронических вирусных гепатитах В, D, С и их сочетании; при острых вирусных менингоэнцефалитах, гриппе, аденовирусной инфекции, кори, герпетическом кератите, генитальном герпесе, герпесе зостер, ВИЧ-инфекции и многих других.

По данным литературы, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании ИФН, применяемых интраназально (9). ИФН не являются вирусспецифическими и ингибируют ДНК- и РНК-содержащие вирусы.

В экспериментах и клинической практике доказана эффективность ИФН α для профилактики гриппа и других ОРВИ. Так, в независимых исследованиях, проведенных в России, Украине, Болгарии, Китае и Японии, показано, что интраназальное использование низких доз ИФН α в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом снижает риск возникновения заболевания.



Среди семейства ИФН наиболее важным представляется ИФН γ (7) в плане использования его для лечения и профилактики вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа, в том числе вирусом гриппа птиц (2, 4). Роль ИФН γ в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки и его «разделения», репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков была исследована на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* (8). Учитывая, что вирусы гриппа птиц являются сильными ингибиторами ИФН 1-го типа — α и β (1, 2), применение ИФН γ для профилактики и лечения гриппа птиц у человека предпочтительнее.

Специфические к ИФН γ рецепторы локализируются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках. Рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т- и В-лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Продукция и активация ИФН γ происходит под влиянием ряда факторов (9). На рис. 1 показано, как под влиянием вируса происходит активация макрофагов и Т-хелперов, что запускает процессы продукции ИФН γ .

В свою очередь, активированный ИФН γ стимулирует выработку ряда факторов и цитокинов, необходимых для реализации противовирусного ответа (рис. 2).

Как видно из рис. 2, макрофаги, активированные инфекционным агентом, начинают секретировать ИЛ12, который, в свою очередь, стимулирует Т-клетки и NK-клетки к секреции ИФН γ и сдвигу дифференцировки цитотоксических CD4⁺-клеток в сторону Th1-клеточного фенотипа (клетки-хелперы — Th1). В свою очередь, ИФН γ , продуцируемый NK-клетками и Т-хелперами, активирует макрофаги (9, 16). На этом этапе происходит выработка медиаторов, таких, как супероксид (O₂⁻), оксид азота (NO) и цитокины (ФНО α и ИЛ12). Под действием ИФН γ ингибируется продукция ИЛ 4, ИЛ10, которые являются его антагонистами.

Необходимо коротко остановиться на функциях некоторых факторов, активированных ИФН γ и задействованных в реализации противовирусного ответа. Среди них особое внимание заслуживают следующие:

- оксид азота; он играет ключевую роль в иммунологической защите как антимикробный и противовирусный агент;
- хемокины, выполняющие функции «очистки» организма от вируса; так, продукция ряда хемокинов (Mig и Crg-2 и др.) стимулирует активацию NK-клеток и Т-клеток и их привлечение к сайтам репликации вируса;
- цитокины ИФН γ , ИЛ 2, ИЛ 12 и ФНО α определяют резистентность организма к вирусным инфекциям и участвуют в становлении потенциального цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

Усиление выработки ИФН γ вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов. В табл. 1 систематизированы основные мишени и эффекты противовирусного действия ИФН γ .

В целом ИФН γ вызывает множественные эффекты в организме и активирует ряд факторов и клеток, которые играют важную роль в развитии и становлении противовирусного иммунного ответа.

На рис. 3 схематически представлены основные клетки, активируемые ИФН γ и принимающие участие в процессах элиминации вируса.

В целом основные функции ИФН γ в реализации противовирусного ответа можно систематизировать следующим образом (16):

| МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИФН γ | | | |
|---------------------------------|-----------------|---|---|
| клетки-продуценты | мишени | ИФН γ эффекты | результат |
| Th 1 | Все клетки | Ингибирование вирусной репликации | Иммунитет к вирусной инфекции |
| T _c -клетки | Иммунные клетки | Повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости и II классов | Повышение антигенной презентации |
| NK-клетки | B-клетки | Продукция IgG2a (блокирует ИЛ 4 и переключает на IgG1, IgE) | Созревание антител |
| | Th2-клетки | Ингибирование пролиферации | Переключение на Th1-ответ |
| | Лейкоциты | Индукция миграции | Клеточная инфильтрация в очаге воспаления |

Таблица 1

- ИФН γ стимулирует макрофаги;
- ИФН γ активирует продукцию МНС 1-го и 2-го классов, что повышает презентацию чужеродных антигенов и способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы;
- ИФН γ повышает неспецифическую активность NK-клеток — 2-го уровня защиты организма — от наиболее опасных вирусных инфекций (1). Способность ИФН γ стимулировать T-клеточный ответ создает основу для сильного цитотоксического иммунитета и фактически обеспечивает реконвалесцентам, принимавшим терапию ИФН γ , перекрестный иммунитет в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа вне зависимости от дрейфа поверхностных антигенов;
- ИФН γ активирует дифференцировку T-клеток в сторону T-хелперов-1 (Th1) и ингибирует T-хелперы-2 (Th2);
- ИФН γ стимулирует дифференцировку B-клеток в сторону IgG, которые, в свою очередь, активируют систему комплемента и «опсонизируют» внеклеточные чужеродные антигены, которые распознаются фагоцитами и поглощаются ими;

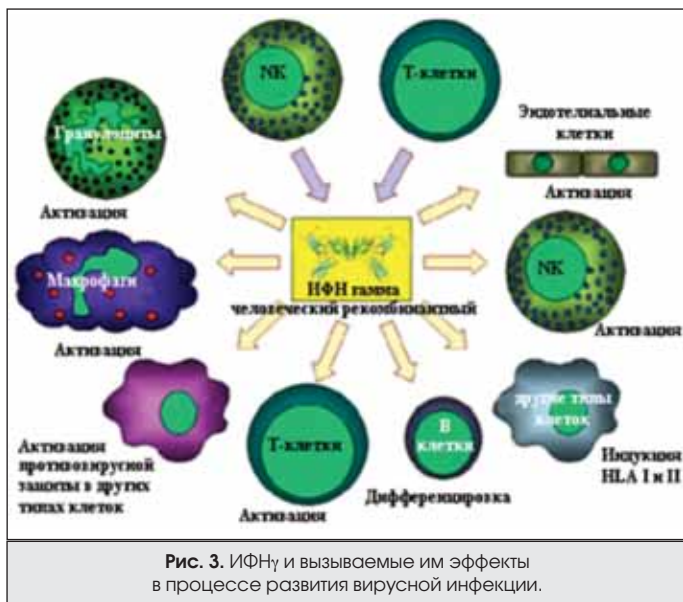
- ИФН γ стимулирует созревание плазматоидных дендритных клеток, тем самым активируя презентацию вирусных антигенов и создавая благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета (1);
- ИФН γ подавляет репликацию вирусных РНК и ДНК и освобождает клетки от вируса;
- ИФН γ вызывает изменения поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки;
- ИФН γ повышает внутриклеточный синтез фермента олигоаденилатсинтетазы, активирующего эндонуклеазу, которая, в свою очередь, участвует в процессах деструкции вирусных мРНК;
- ИФН γ повышает образование фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков;
- ИФН γ участвует в некоторых иммунорегуляторных процессах, которые повышают активность ряда цитокинов;

ЗАЩИТИ СЕБЯ ОТ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Товар сертифицирован. ЛС-001330, ЛС-001041



**НАБОР ПРЕПАРАТОВ РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В КОМАНДИРОВКАХ И НА ОТДЫХЕ**



• ИФН γ играет роль в развитии гиперчувствительности замедленного типа и способствует высвобождению медиаторов воспаления.

Таким образом, в настоящее время известно, что ИФН γ обеспечивает комбинированный эффект: этиотропный (противовирусный) широкого спектра действия и мощный иммуномодулирующий (иммуностимулирующий и индуцирующий неспецифическую защиту) (7).

В бюллетене по «птичьему гриппу» (Avian Flu Update Bulletin Board — Learn the Latest on the Avian Flu., p.7 — <http://www.healthywealthyandwiseshow.com/Avian%20Flu.htm>) даны однозначные рекомендации по применению ИФН γ как цитокина, наиболее активного в отношении особо опасных вирусных инфекций, при которых развиваются состояния, квалифицируемые как острый иммунодефицит. ИФН γ вызывает множественные эффекты в организме и активирует ряд факторов и клеток, которые играют важную роль в развитии и становлении противовирусного иммунного ответа.

Показания

к использованию медицинской технологии

- лечение различных клинических форм гриппа;
- экстренная профилактика гриппа в период межсезонного подъема заболеваемости;
- лечение различных клинических форм «птичьего гриппа»;
- экстренная профилактика «птичьего гриппа» в условиях возможного его распространения.

Противопоказания

к использованию медицинской технологии

- индивидуальная непереносимость препаратов ИФН;
- беременность (для ингарона);
- возраст менее 7 лет (для ингарона);
- аллергические заболевания, протекающие в тяжелой форме (для альфарона).

Материально-техническое

обеспечение медицинской технологии

- Ингарон: интерферон-гамма, лиофилизат для приготовления раствора (рег. № ЛС-001330, рег. № ЛС-000924) — для интраназального введения, ООО «НПП «Фармаклон», Россия;
- Альфарона: интерферон альфа-2b, лиофилизат для приготовления раствора (рег. № ЛС-001041, рег. № ЛС-001040) — для интраназального введения, ООО «НПП «Фармаклон», Россия.

Описание медицинской технологии

Препарат «Ингарон» (100 000 МЕ во флаконе) растворяют в 5 мл дистиллированной воды (или воды для инъекций) и применяют интраназально.

Препарат «Альфарона» (50 000 МЕ во флаконе) растворяют в 5 мл дистиллированной воды (или воды для инъекций) и также применяют интраназально.

Для профилактики гриппа в период сезонного повышения заболеваемости, особенно при контакте с больным гриппом или другим ОРВИ, при переохлаждении препараты «Ингарон» и «Альфарона» закапывают последовательно по 2—3 капли в каждый носовой ход (после туалета носовых ходов) за 30 мин до еды 1 раз в день, через день, в течение 10 дней. После закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Беременным, кормящим грудью женщинам, новорожденным и детям до 7 лет в профилактических и лечебных целях закапывают только препарат «Альфарона», который обладает противовирусными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами.

Новорожденным и детям до 1 года с лечебной целью препарат «Альфарона» назначают по 1 капле 5 раз в день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная — 5000 МЕ), детям от 1 до 3 лет — по 2 капли 3—4 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 6000—8000 МЕ), от 3 до 14 лет — по 2 капли 4—5 раз в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 8000—10000 МЕ) в течение 5 дней.

При продолжении эпидемии после 2 нед перерыва профилактический курс повторяют. При однократном контакте достаточно однократного закапывания препаратов.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА, В ТОМ ЧИСЛЕ «ПТИЧЬЕГО»

Таблица 2

| Препарат | Степень тяжести заболевания | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | легкая | средняя | средне-тяжелая | тяжелая гипертоксическая | тяжелая с осложнениями |
| Ремантадин, мг/сут | 300—200 по схеме | 300—200 по схеме | 600—400 по схеме | 600—400 по схеме | 600—400 по схеме |
| Интраназально ИФН γ -ингарон, флаконы по 100 000 МЕ (капли в нос) | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день |
| Интраназально+ ИФН α -альфарона, флаконы по 50 000 МЕ (капли в нос) | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день | По 2 капли 2—5 раз в день |

Для диагностики гриппа, в том числе птичьего происхождения, производится эпидемиологическое, клиническое, иммуносерологическое и вирусологическое обследования.

Пациентам с легкой формой гриппа, в том числе птичьего происхождения, в первые часы заболевания назначают ремантадин (по 100 мг 2—3 раза в день). Одновременно интраназально больные начинают принимать вышеуказанные препараты интерферонового ряда: 3—5 раз в день по 2 капли каждого препарата в носовые ходы в течение 5—7 дней, при среднетяжелой и тяжелой формах гриппа курс лечения составляет 10—12 дней.

Больным среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, помимо ремантадина и интраназальных ИФН (табл. 2), назначается патогенетически направленная терапия, включающая детоксикационные средства, антибиотики, а при необходимости — реанимационные мероприятия с респираторной поддержкой.

Возможные осложнения

при использовании медицинской технологии

При интраназальном применении альфароны одновременно с сосудосуживающими препаратами возможно чрезмерное высушивание слизистой оболочки носа, поэтому следует предупредить пациента о необходимости избегать совместного использования данных средств.

Эффективность

использования медицинской технологии

Изучение эффективности ИФН γ в терапии различных вирусных инфекций (хронической дельта-инфекции (3), хронического гепатита В (15), хронического гепатита С (13), ВИЧ-

инфекции) продемонстрировало, что назначение ИФН γ перед стартом противовирусной терапии улучшает результаты лечения благодаря иммуномодулирующим свойствам ИФН γ . Исследованиями последних лет установлена роль ИФН (в развитии противотуберкулезного иммунитета. В недавних экспериментальных работах, проведенных на клеточных культурах с использованием репликонов, показано прямое противовирусное действие ИФН γ за счет прямого или непрямого влияния на фосфорилирование NS5A-белка (11, 12).

In vivo была продемонстрирована протективная активность ИФН γ при экспериментальной гриппозной инфекции (6).

Результаты испытаний в НИИ гриппа РАМН показали, что препарат «Ингарон» проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа, в том числе и вирусов гриппа птиц, в ряде случаев значительно превосходящую активность эталонного противовирусного препарата «Ремантадин». Более того, следует подчеркнуть, что, по данным литературы, противовирусная активность ИФН γ значительно выше при профилактическом применении в системах как in vitro, так и in vivo (1).

T. Tomoda и соавт. (20), изучая влияние живой гриппозной интраназальной вакцины на факторы местного иммунитета, пришли к выводу о важной роли ИФН γ в защите от заболевания гриппом и другими ОРВИ. При этом уровень ИФН γ не зависел от уровня специфических антител класса IgA. Данные факты позволяют сделать вывод о важной профилактической роли ИФН γ в местном иммунитете при гриппе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: Гэотар—Медиа, 2005. — 356 с.
2. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф (сборник статей под ред. Президента РАМН, академика В. И. Покровского). — СПб.: Росток, 2005. — С. 123—126.
3. Сологуб Т. В., Иванов А. К., Йола И. Использование интерферонов и их индукторов в терапии ВИЧ-инфекции. Конгресс инфекционистов. — Вашингтон, 2005.
4. Федорченко С. В. Комбинированная терапия рекомбинантным $\alpha 2$ - и γ -интерфероном больных с хронической Н дельта-вирусной инфекцией // Клиническая медицина. — 1996. — №2. — С. 35—37.
5. Antoniou K. M., Ferdoutsis E., Bouros D. Interferons and their application in the diseases of the lung // Chest. — 2003. — Vol. 123. — №1. — P. 209—216.
6. Avian Flu Update Bulletin Board — Learn the Latest on the Avian Flu., p.7 — <http://www.healthywealthyandwiseshow.com/Avian%20Flu.htm>
7. Bot A., Bot S., Bona C. A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus // J. of Virology. — 1998. — Vol. 72, № 8. — P. 6637—6645.
8. Callard R., Gearing A. The cytokine facts book // IFN-gamma. — London: Academic Press, 1994. — P.157—162.
9. Costa—Pereira A. P., Williams T. M., Strobl B. et al. The antiviral response to gamma interferon // J. of Virology. — 2002. — Vol. 76. — № 18. — P. 9060—9068.
10. Gallin I. J., Farber J. M., Holland S. M., Nutman T. B. Interferon- γ in the management of infection diseases // Annals of Internal Medicine. — 1995. — Vol. 123. — № 3. — P. 216—224.
11. Heagy W., Groopman J., Schindler J., Finberg R. Use of IFN-gamma in patients with AIDS // J. Acquir Immune Defic Syndr. — 1990. — Vol. 3(6). — P. 584—590.
12. Huang Y., Chen X. C., Konduri M., Fomina N., Lu J., Jin L., Kolykhalov A., Tan S.L. Mechanistic link between the anti-HCV effect of interferon gamma and control of viral replication by a Ras-MAPK signaling cascade. // Hepatology. — 2006. — Vol. 43(1). — P. 81—90.
13. Jia Y. T., Wei L., Jiang D., Cong X., Fei R. The direct antiviral effect of interferon-g on hepatitis C virus replicon // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. — 2006. — Vol. 14(1). — P.7—10.
14. Katayama K., Kasahara A., Sasaki Y., Kashiwagi T., Naito M., Masuzawa M., Katoh M., Yoshihara H., Kamada T., Mukuda T., Hijioka T., Hori M., Hayashi N. Immunological response to interferon-gamma treatment prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance // J. Viral. Hepat. — 2001. — Vol. 8(3). — P.180—185.
15. Lane H. C., Davey R. T. Jr, Sherwin S. A., Masur H., Rook A. H., Manischewitz J.F., Quinnan G.V., Smith P. D., Easter M. E., Fauci A. S. A phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) // J. Clin. Immunol. — 1989. — Vol. 9(4). — P. 351—361.
16. Musch E., Hogemann B., Gerritzen A., Fischer H. P., Wiese M., Krus W., Malek M., Gugler R., Schmidt G., Huchzermeyer H., Gerlach U., Dengler H.J., Sauerbruch T. Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B. // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45(24). — P. 2282—2294.
17. Presti R. M., Popkin D. L., Connick M. et al. Novel cell type-specific antiviral mechanism of interferon gamma action in macrophages // J. Exp. Med. — 2001. — Vol. 193. — №4. — P. 483—496.
18. Riddell L. A., Pinching A. J., Hill S., Ng T. T., Arbe E., Lapham G. P., Ash S., Hillman R., Tchamouloff S., Denning D. W., Parkin J. M. A phase III study of recombinant human interferon gamma to prevent opportunistic infections in advanced HIV disease // AIDS Res Hum Retroviruses. — 2001. — Vol. 10;17(9). — P. 789—797.
19. Samuel C. E. Antiviral actions of interferons // Clinical Microbiology review. — 2001. — Vol.14. — № 4. — P. 778—809.
20. Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H. F. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response // Vaccine. — 1995. — Vol.13(2). — P. 185—190.