



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТОПИЧЕСКИХ ИНТЕРФЕРОНОВ АЛЬФА-2В В ФОРМЕ ГЕЛЯ И МАЗИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, О.В. Мальцев¹, К. Касьяненко¹, А.С. Сигидаев², Ю.И. Ляшенко¹, С.С. Козлов¹, С.Н. Сидорчук¹, А.В. Саулевич¹, В.С. Сукачев¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Evaluation of the effectiveness and safety of interferon alpha-2b ointment and gel for prevention of acute respiratory infections in organized groups

K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, O.V. Maltsev¹, K. Kasyanenko¹, A.S. Sigidaev², Yu.I. Lyashenko¹, S.S. Kozlov¹, S.N. Sidorchuk¹, A.V. Saulevich¹, V.S. Sukachev¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Резюме

Ежегодная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями остается ведущей в структуре инфекционной патологии в Российской Федерации. Наибольшую актуальность, учитывая эпидемиологические особенности острых респираторных заболеваний, представляет разработка оптимальных стратегий профилактики указанной группы заболеваний при формировании организованных коллективов.

Цель: оценить профилактическую, клиническую эффективность и безопасность различных лекарственных форм интерферона альфа-2b в отношении острых респираторных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Материалы и методы: в исследование включено 300 добровольцев в возрасте от 18 до 20 лет, 100 из них в дополнение к неспецифическим методам профилактики острых респираторных заболеваний был назначен интерферон альфа-2b в форме геля, 100 человек получали интерферон альфа-2b в форме мази, 100 человек противовирусных препаратов не получали.

Результаты: применение интерферона альфа-2b в форме мази для профилактики острых респираторных заболеваний в организованных коллективах статистически значимо снижало количество лиц, перенесших острые респираторные заболевания, и случаев острых респираторных заболеваний за весь период наблюдения. Среди лиц, применявших интерферон альфа-2b, при развитии заболевания осложнений в виде пневмоний не отмечено, длительность госпитализации по сравнению с группой добровольцев, использовавших только методы неспецифической профилактики, статистически значимо сокращалась. Лица, получавшие интерферон альфа-2b в форме мази, переносили заболевание преимущественно в легкой форме. Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с использованием исследуемого препарата, за период наблюдения зарегистрировано не было. Кроме того, дополнение неспецифической

Abstract

Relevance: the annual incidence of acute respiratory infections (ARI) is in the lead in the structure of infectious pathology in the Russian Federation. One of the main issues is the development of optimal strategies for prevention of these diseases in high-risk groups.

Aim: to evaluate the preventive and clinical efficacy as well as safety of various dosage forms of interferon alpha-2b in relation to ARI in young adults from organized groups.

Materials and methods: our study included 300 volunteers aged 18 to 20 years, 100 of them were prescribed interferon alpha-2b in the form of a gel in addition to non-specific methods for the prevention of ARVI, 100 participants received interferon alpha-2b in the form of an ointment, 100 participants did not receive antiviral drugs.

Results: the use of interferon alpha-2b ointment for prevention of ARI in organized groups significantly reduced the number of people who had ARVI and cases of ARI during the observation period. Among those who used interferon alpha-2b no pneumonias occurred, the duration of hospitalization was statistically significantly reduced compared to the group of volunteers who used only non-specific prophylaxis methods. Participants who received interferon alpha-2b ointment had ARVI mainly in a mild form. No adverse events that could be associated with the use of the study drug were recorded during the observation period.

Conclusion: the use of interferon alpha-2b in the form of ointment showed preventive and clinical efficacy against ARI in young adults from organized groups.

профилактики топическими препаратами с противовирусной активностью позволило существенно снизить нагрузку на инфекционные отделения в первые два месяца формирования организованных коллективов.

Выводы: использование лекарственного препарата интерферон альфа-2b в форме мази по сравнению с гелем и мероприятиями по неспецифической профилактике показало профилактическую и клиническую эффективность в отношении острых респираторных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b, интерфероны, острые респираторные заболевания, профилактика.

Введение

На сегодняшний день разработка и усовершенствование методов профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ), лидирующих по количеству ежегодно регистрируемых случаев среди других инфекционных заболеваний, являются одними из ключевых направлений стратегии контроля заболеваемости и предотвращения массового распространения возбудителей. Работа по поиску универсальных фармакологических соединений, обладающих широким спектром действия и способных стимулировать противовирусный иммунитет, не оказывая существенного влияния на иммунорегуляторные процессы, продолжается более 30 лет. Активно изучается возможность применения в этих целях интерферонов I типа (IFN-I), обладающих рядом уникальных медиаторных функций в каскаде активации врожденного противовирусного иммунитета. Опыт пандемии COVID-19 показал, что подавление эндогенной экспрессии IFN-I имеет критическое значение в развитии заболевания, что подтверждает имеющиеся данные о связи нарушения раннего противовирусного ответа и снижения продукции альфа- и бета-интерферонов при других респираторных вирусных инфекциях [1, 2, 3].

Однако в связи с выраженным системным действием риском индукции цитокинового шторма и множеством нежелательных явлений, отмеченных при использовании препаратов, содержащих интерфероны I типа в лекарственных формах, предназначенных для парентерального введения, их применение в высоких дозах ограничено [4].

Также установлено, что низкие дозы IFN-I имеют более высокий профилактический потенциал: исследования на животных моделях показали, что IFN-I при введении в ротовую полость активно задерживается тканями, расположенными в назо- и орофарингеальной областях в связи с высокой экспрессией в указанных зонах рецепторов к интерферонам I типа [5–8]. Вскоре аналогичные результаты были получены и в ряде клинических исследований [9–11]. Пероральное и/или интра-

Key words: interferon alpha-2b, interferons, acute respiratory infections, prevention.

назальное введение IFN-I в низких дозах имитирует естественный иммунный ответ, сопровождающийся повышением содержания IFN-I на слизистой оболочке в концентрациях, сходных с его концентрациями при внедрении вируса, при этом уровень эндогенных интерлейкинов I типа на поверхности слизистой носоглотки у пациентов с ОРЗ в среднем более чем в 12 раз выше, чем в плазме [12, 13]. При этом данные о фармакодинамических и фармакокинетических особенностях лекарственных средств на основе интерферонов, оптимальных путях и кратности их введения для поддержания адекватной продолжительности предэкспозиционной и внутриочаговой профилактики ОРЗ, в том числе в группах риска (дети, лица из организованных коллективов), весьма ограничены.

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения топического интерферона альфа-2b для профилактики сезонных ОРЗ в организованных коллективах.

Цель исследования — оценить профилактическую и клиническую эффективность, а также безопасность применения различных лекарственных форм интерферона альфа-2b в отношении острых респираторных заболеваний в организованных коллективах.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ числа заболевших в группах лиц, получавших в дополнение к неспецифическим методам профилактики острых респираторных заболеваний интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля или мази и не получавших противовирусных препаратов. Период наблюдения составил 6 месяцев: с 23.07.2022 г. по 23.12.2022 г.

В исследование включено 300 добровольцев в возрасте от 18 до 20 лет. Критериями не включения были наличие гиперчувствительности, аллергических реакций к препарату (или его компонентам), сопутствующих (соматических и/или инфекционных) заболеваний по данным анамнеза; подозрение

на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с ОРЗ симптоматику; нежелание добровольца четко соблюдать рекомендации по медицинскому применению исследуемого препарата; данные о предшествующем (в течение последнего месяца до начала исследования) применении препаратов группы цитокинов и их индукторов и/или других иммуномодулирующих препаратов.

Применение исследуемого препарата начали в июле 2022 г. В работе изучали интерферон альфа-2b для наружного и местного применения в форме геля (36 000 МЕ/г) и интерферон альфа-2b для наружного и местного применения в форме мази (40 000 МЕ/г). Средний расход препарата на одно введение составил 0,15–0,20 г (0,5–0,6 г/сут), что соответствовало одной тубе мази или геля для одного человека на весь профилактический курс. Препарат наносили на слизистую оболочку носовых ходов 3 раза в сутки следующим образом: полоска геля или мази длиной около 0,5 см была разделена на два введения и нанесена на слизистую оболочку носа ватной палочкой. После нанесения препарат был равномерно распределен путем массирования крыльев носа и последующего глубокого вдоха носом. Разовая доза мази или геля соответствовала, таким образом, 5000–7000 МЕ интерферона альфа-2b (15 000–21 000 МЕ интерферона альфа-2b в сутки).

Группу получавших интерферон альфа-2b в форме геля составили 100 человек, группу получавших интерферон альфа-2b в форме мази – 100 человек, группу без противовирусных препаратов – 100 человек. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $18,96 \pm 0,83$ лет. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($p > 0,05$) и полу (100% включенных в исследование – мужчины) участников. Все пациенты, включенные в исследование, были вакцинированы против гриппа в октябре – ноябре 2022 г.

Профилактическую эффективность различных лекарственных форм интерферона альфа-2b оценивали путем сравнения частот регистрации случаев заболевания острыми респираторными заболеваниями в сравниваемых группах за весь период наблюдения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных силах Российской Федерации [14].

Добровольцы, у которых за период наблюдения развивалось ОРЗ, были госпитализированы в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и получали лечение согласно ведомственным методическим

рекомендациям [14]. Клиническая эффективность исследуемого препарата оценивалась при помощи сравнения тяжести течения ОРЗ, количества осложнений, зарегистрированных у добровольцев из сравниваемых групп за весь период наблюдения, а также по длительности периода госпитализации по поводу развившихся состояний. Безопасность исследуемых лекарственных соединений оценивалась путем регистрации нежелательных явлений, которые могли быть связаны с применением препаратов за весь период наблюдения.

Статистический анализ проведен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python. Для статистического анализа выбраны непараметрические методы математической статистики – анализ непрерывных величин проведен с применением U-критерия Манна – Уитни, категориальных признаков – с использованием точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости выбран $p < 0,05$. Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде медианы ($M \pm SD$), где SD – стандартное отклонение.

Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета от 12.07.2022 г. Протокол № 266.

Результаты исследования

Для оценки профилактической эффективности исследуемого препарата проведено сравнение числа лиц, обратившихся по поводу ОРЗ, в сравниваемых группах за весь период наблюдения (табл. 1).

За весь период наблюдения из исследуемой выборки ОРЗ перенесли 143 человека. Данные таблицы 1 показывают, что число заболевших в группе добровольцев, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, было статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, где противовирусные препараты для профилактики ОРЗ не назначались ($p < 0,05$).

Отдельно рассмотрена частота развития случаев заболевания за каждый месяц периода наблюдения от момента начала применения исследуемого препарата. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, наименьшее число случаев заболевания в группе лиц, получавших интерферон альфа-2b в форме геля, отмечена на месяце II наблюдения с ростом количества случаев ОРЗ к месяцу V наблюдения. Аналогичный тренд наблюдался и в группе добровольцев, использовавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме мази: наименьшее число случаев ОРЗ отмечено на

Таблица 1

Количество лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу ОРЗ в сравниваемых группах за период наблюдения

Заболели ОРЗ, человек	Интерферон альфа-2b гель (n = 100)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 100)	Без противовирусных препаратов (n = 100)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
143/300 (47,67%)	47/100 (47%)	37/100 (37%)	59/100 (59%)	0,197	0,112	0,003

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера.

Таблица 2

Частота регистрации случаев ОРЗ в отдельные месяцы периода наблюдения

Месяцы наблюдения	Интерферон альфа-2b гель (n = 68)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 56)	Без противовирусных препаратов (n = 81)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
I	14/68 (20,59%)	7/56 (12,5%)	26/81 (32,1%)	0,336	0,177	0,009
II	2/68 (2,94%)	1/56 (1,79%)	52/81 (64,2%)	1,0	< 0,05	< 0,05
III	7/68 (10,29%)	6/56 (10,71%)	3/81 (3,7%)	1,0	0,187	0,159
IV	13/68 (19,12%)	12/56 (21,43%)	0/81 (0,0%)	0,824	< 0,05	< 0,05
V	17/68 (25%)	19/56 (33,93%)	0/81 (0,0%)	0,323	< 0,05	< 0,05
VI	15/68 (22,06%)	11/56 (19,64%)	0/81 (0,0%)	0,826	< 0,05	< 0,05

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера.

месяце II наблюдения с тенденцией к росту до максимальных зарегистрированных цифр на месяце V наблюдения, при этом количество случаев ОРЗ среди участников исследования, использовавших исследуемый препарат в форме геля и мази в указанные периоды, было сопоставимо ($p > 0,05$). Обратная картина наблюдалась у лиц, не использовавших противовирусные препараты для профилактики развития ОРЗ: наибольшее количество случаев заболевания регистрировалось в месяцы I и II наблюдения со статистически значимым снижением числа случаев, начиная с месяца III.

Кроме того, принимая во внимание, что все пациенты с ОРЗ госпитализировались в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии, применение топических интерферонов в качестве средства неспецифической профилактики в период формирования организованного коллектива, позволило равномерно распределить нагрузку

на медицинский персонал в течение всего периода наблюдения.

Дополнительно оценили особенности течения заболевания у добровольцев из сравниваемых групп. Данные анализа представлены в таблице 3.

Как представлено в таблице 3, средняя продолжительность госпитализации лиц, получавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля или мази, была меньше по сравнению с пациентами, не применявшими противовирусные препараты для профилактики ОРЗ ($6,43 \pm 1,23$ дня и $5,79 \pm 0,91$ дня против $7,61 \pm 0,33$ дней соответственно, $p < 0,05$). При оценке степени тяжести течения заболевания установлено, что в группе пациентов, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, легкая степень тяжести регистрировалась статистически значимо чаще, чем у пациентов, не получавших противовирусные препараты для профилактики ОРЗ ($p < 0,003$).

Таблица 3

Клиническая характеристика случаев ОРЗ в сравниваемых группах

Признак	Интерферон альфа-2b гель (n = 68)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 56)	Без противовирусных препаратов (n = 81)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Длительность госпитализации (сут.)	6,43±1,23	5,79±0,91	7,61±0,33	0,0002	< 0,05	< 0,05
<i>Степень тяжести</i>						
Легкая	57/68 (83,82%)	51/56 (91,1%)	56/81 (69,14%)	0,288	0,054	0,003
Среднетяжелая	11/68 (16,18%)	5/56 (8,9%)	25/81 (30,86%)	0,573	0,652	0,306
Тяжелая	0/68 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/81 (0,0%)	1,0	1,0	1,0
<i>Осложнения</i>						
Острый гнойный синусит	2/68 (2,94%)	0/56 (0,0%)	2/81 (2,47%)	0,5	1,0	0,513
Пневмония без дыхательной недостаточности	0/68 (0,0%)	0/56 (0,0%)	8/81 (9,88%)	1,0	0,008	0,021
Всего	2/68 (2,94%)	0/56 (0,0%)	10/81 (12,34%)	0,5	0,066	0,006

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни.

Наибольшее число осложнений ОРЗ за период наблюдения зарегистрировано среди лиц, применявших только неспецифическую профилактику, по сравнению с пациентами из группы получавших интерферон альфа-2b в форме мази (12,34% против 0,0%, $p < 0,05$). Острый гнойный синусит зарегистрирован в группах лиц, получавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля ($n = 2$), а также среди пациентов, не использовавших фармакологическую профилактику сезонных ОРЗ ($n = 2$). У последних на протяжении периода наблюдения также отмечено развитие пневмонии без дыхательной недостаточности ($n = 8$).

Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с применением исследуемого препарата, у участников зарегистрировано не было.

Обсуждение

Многообразие инфекционных агентов, вызывающих ОРЗ, их антигенная неустойчивость, наряду с возрастающим числом дополнительных механизмов, обеспечивающих приспособление микроорганизмов к существующим методам специфической профилактики, приводит к значительному понижению эффективности плановой и экстренной иммунизации. Несмотря на существование ряда вакцинных препаратов, применяемых в отношении некоторых ОРЗ негриппозной этиологии, их использование на территории Российской Фе-

дерации ограничено, что, наряду со сложностью достижения необходимого охвата вакцинацией, ставит под вопрос целесообразность ее проведения [15,16]. Кроме того, за последнее десятилетие были идентифицированы новые возбудители ОРЗ, в том числе и способные к пандемическому распространению. Первые вспышки некоторых из них впервые регистрировались в организованных коллективах, в частности, в 1976 г. новый штамм вируса гриппа A/NewJersey/76 (Hsw1N1) привел к массовой заболеваемости военнослужащих на военной базе в штате Нью-Джерси (США), в настоящее время, по данным Peiruo et. al, на каждого военнослужащего приходится не менее 1,4 случая сезонного гриппа ежегодно [17]. Также установлено, что аденовирусные заболевания наиболее часто регистрируются именно в популяциях новобранцев [15, 18, 19], что подчеркивает важность предотвращения развития и распространения заболеваний в контингентах повышенного риска как в предэпидемический период, так и непосредственно в периоды подъёмов заболеваемости.

Результаты настоящего исследования позволяют полагать, что использование рекомбинантного интерферона альфа-2b в форме мази способно предотвратить развитие ОРЗ в организованных коллективах на всем протяжении его использования. Более высокая эффективность мази, по нашему мнению, может быть связана с особен-

ностями всасывания различных лекарственных форм, в частности, более долгим нахождением мази на поверхности слизистой, что обеспечивает относительно высокую концентрацию препарата в зоне ключевых «ворот» большинства возбудителей ОРЗ. В целом, наши результаты согласуются с ранее полученными [20], однако необходимо дополнительное изучение эффективности и безопасности препаратов, содержащих IFN-I, в различных возрастных группах, а также у лиц с отягощенным преморбидным фоном. Более того, детальное изучение спектра противовирусной активности указанных препаратов требует проведения молекулярно-генетической и/или серологической идентификации возбудителей у пациентов из сравниваемых групп, а также исследования изменений иммунологических показателей, которые позволят количественно оценить защитный потенциал исследуемых препаратов.

Заключение

Использование интерферона альфа-2b в форме мази позволило сократить число лиц, перенесших ОРЗ, и общее число случаев заболевания в течение всего периода применения. Отмечено сокращение продолжительности госпитализации при развитии ОРЗ у лиц из групп, получавших интерферон альфа-2b, независимо от лекарственной формы по сравнению с лицами, не получавшими противовирусных препаратов для профилактики заболевания. В то же время лица, применявшие исследуемый препарат в форме мази, болели преимущественно легко, при этом развитие пневмонии за период наблюдения не зарегистрировано как в группе пациентов, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, так и в группе, использовавшей препарат в виде геля. Нежелательных и серьезных нежелательных явлений на протяжении периода наблюдения у пациентов из рассматриваемых групп отмечено не было. Кроме того, применение топического интерферона альфа-2b позволило не только сократить количество случаев ОРЗ в организованных коллективах, но и равномерно распределить нагрузку на инфекционные отделения медицинских организаций, что очень актуально в условиях работы в период эпидемических подъемов или пандемий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, P. Breillat, N. Carrier, R. Gauzit, C. Morbieu, F. Pène, N. Marin, N. Roche, T.A. Szwebel, S.H. Merkling, J.M. Treluyer, D. Veyer, L. Mouthon, C. Blanc, P.L. Tharaux, F. Rozenberg, A. Fischer, D. Duffy, F. Rieux-Laucat, S. Kernéis, B. Terrier // *Science*. — 2020. — Vol. 7. — № 369(6504). — P. 718-724.
2. Mesic, A. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies / A. Mesic, E.K. Jackson, M. Lalika, D.M. Koelle, R.C. Patel // *PLOS Glob Public Health*. — 2022. — Vol. 6. — № 2. — Article.e0000231.
3. Zhongji, M. Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area / M. Zhongji, W. Tongyu, C. Li, C. Xinhe, L. Longti, Q. Xueqin, L. Hai, L. Jie // *medRxiv*. — 2020.
4. Miyachi, K. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naïve patients: a retrospective longitudinal analysis / K. Miyachi, T. Iwamoto, S. Kojima, T. Ida, J. Suzuki, T. Yamamoto, N. Mimura, T. Sugiyama, S. Tanaka, S. Furuta, K. Ikeda, K. Suzuki, T.B. Niewold, H. Nakajima // *Arthritis Res Ther*. — 2023. — Vol. 17. — № 25(1). — P. 26.
5. Schreiber, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 // *Front Immunol*. — 2020. — Vol. 30. — № 11. — P. 595739.
6. Bosio, E. Efficacy of low-dose oral use of type I interferon in cytomegalovirus infections in vivo / E. Bosio, M.W. Beilharz, M.W. Watson, C.M. Lawson // *J Interferon Cytokine Res*. — 1999. — Vol. 19. — №8. — P. 869-876.
7. Beilharz, M.W. Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo // M.W. Beilharz, W. McDonald, M.W. Watson, J. Heng, J. McGeachie, C.M. Lawson // *J Interferon Cytokine Res*. — 1997. — Vol. 17. — № 10. — P. 625-630.
8. Song, K. Glycoengineering of interferon-β 1a improves its biophysical and pharmacokinetic properties // K. Song, I.S. Yoon, N.A. Kim, D.H. Kim, J. Lee, H.J. Lee, S. Lee, S. Choi, M.K. Choi, H.H. Kim, S.H. Jeong, W.S. Son, D.D. Kim, Y.K. Shin // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — Article.e96967.
9. Rodriguez-Argente, F. Oromucosal immunomodulation as clinical spectrum mitigating factor in SARS-CoV-2 infection / F. Rodriguez-Argente, M. Alba-Dominguez, E. Ortiz-Muñoz, Á. Ortega-González // *Scand J Immunol*. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — Article.e12972.
10. Brod, S.A. Ingested (oral) IFN-alpha represses TNF-alpha mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis / S.A. Brod, M. Nguyen, Z. Hood, G.L.J. Shipley // *J Interferon Cytokine Res*. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 150-155.
11. Beilharz, M.W. Oromucosal Administration of Interferon to Humans / M.W. Beilharz, M.J. Cummins, A.L. Bennett, J.M. Cummins // *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2010. — Vol. 28. — № 3. — P. 323-344.
12. Hall, C.B. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection C.B. Hall, R. G. Jr. Douglas, R. L. Simons // *Annals of Internal Medicine*. — 1981. — Vol. 94. — №1. — P. 53-55.
13. Van Den Eeckhout, B. Rethinking IL-1 Antagonism in Respiratory Viral Infections: A Role for IL-1 Signaling in the Development of Antiviral T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, M. Ballegeer, J. De Clercq, E. Burg, X. Saelens, L. Vandekerckhove, S. Gerlo // *Int J Mol Sci*. — 2023. — Vol. 30. — № 24. — P. 15770.
14. Жданов, К.В. Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в вооруженных силах Российской Федерации (методические рекомендации) / К.В. Жданов, Ю.Ш. Халимов, А.В. Щеглов // *Методические рекомендации МО РФ*. — 2021. — С. 95.
15. He, X. Recent advances in respiratory immunization: A focus on COVID-19 vaccines / X. He, X. Chen, H. Wang,

G. Du, X. Sun // J Control Release. — 2023. — Vol. 355. — P. 655-674.

16. Kitchen, L. Role of U.S. military research programs in the development of U.S.-licensed vaccines for naturally occurring infectious diseases / L. Kitchen, D.W. Vaughn // Vaccine. — 2007. — Vol. 25. — № 41. — P. 7017-7030.

17. Peiruo, D. Influenza surveillance on the army population / D. Peiruo, M. Chungang, Z. Lili // J Prev Med Chin PLA. — 2002. — Vol. 20. — № 1. — P. 23-26.

18. Есипов, А.В. Военная безопасность государства в условиях эпидемии: история и современность / А.В. Есипов, А.В. Алехнович // Военная мысль. — 2022. — Т.1. — С. 65—77.

19. Холиков, И.В. Теоретико-правовая характеристика современных глобальных вызовов и угроз в сфере здравоохранения // Актуальные проблемы государства и права. — 2022. — Т. 6, № 4. — С. 547—555.

20. Дракина, С.А. Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста / С.А. Дракина, Н.К. Перевосчикова, И.А. Селиверстов // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 25—31.

References

1. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, P. Breillat, N. Carlier, R. Gaudit, C. Morbier, F. Pène, N. Marin, N. Roche, T.A. Szwebel, S.H. Merkle, J.M. Treluyer, D. Veyer, L. Mouthon, C. Blanc, P.L. Tharaux, F. Rozenberg, A. Fischer, D. Duffy, F. Rieux-Laucat, S. Kernéis, B. Terrier // Science. — 2020. — Vol. 7. — № 369(6504). — P. 718-724.

2. Mesic, A. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies / A. Mesic, E.K. Jackson, M. Lalika, D.M. Koelle, R.C. Patel // PLOS Glob Public Health. — 2022. — Vol. 6. — № 2. — Article.e0000231.

3. Zhongji, M. Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area / M. Zhongji, W. Tongyu, C. Li, C. Xinhe, L. Longti, Q. Xueqin, L. Hai, L. Jie // medRxiv. — 2020.

4. Miyachi, K. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naïve patients: a retrospective longitudinal analysis / K. Miyachi, T. Iwamoto, S. Kojima, T. Ida, J. Suzuki, T. Yamamoto, N. Mimura, T. Sugiyama, S. Tanaka, S. Furuta, K. Ikeda, K. Suzuki, T.B. Niewold, H. Nakajima // Arthritis Res Ther. — 2023. — Vol. 17. — № 25(1). — P. 26.

5. Schreiber, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 // Front Immunol. — 2020. — Vol. 30. — № 11. — P. 595739.

6. Bosio, E. Efficacy of low-dose oral use of type I interferon in cytomegalovirus infections in vivo / E. Bosio, M.W. Beilharz, M.W. Watson, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1999. — Vol. 19. — №8. — P. 869-876.

7. Beilharz, M.W. Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo //

M.W. Beilharz, W. McDonald, M.W. Watson, J. Heng, J. McGeachie, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1997. — Vol. 17. — № 10. — P. 625-630.

8. Song, K. Glycoengineering of interferon- β 1a improves its biophysical and pharmacokinetic properties // K. Song, I.S. Yoon, N.A. Kim, D.H. Kim, J. Lee, H.J. Lee, S. Lee, S. Choi, M.K. Choi, H.H. Kim, S.H. Jeong, W.S. Son, D.D. Kim, Y.K. Shin // PLoS One. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — Article.e96967.

9. Rodriguez-Argente, F. Oromucosal immunomodulation as clinical spectrum mitigating factor in SARS-CoV-2 infection / F. Rodríguez-Argente, M. Alba-Domínguez, E. Ortiz-Muñoz, Á. Ortega-González // Scand J Immunol. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — Article.e12972.

10. Brod, S.A. Ingested (oral) IFN- α represses TNF- α mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis / S.A. Brod, M. Nguyen, Z. Hood, G.L.J. Shipley // J Interferon Cytokine Res. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 150-155.

11. Beilharz, M.W. Oromucosal Administration of Interferon to Humans / M.W. Beilharz, M.J. Cummins, A.L. Bennett, J.M. Cummins // Pharmaceuticals (Basel). — 2010. — Vol. 28. — № 3. — P. 323-344.

12. Hall, C.B. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection C.B. Hall, R. G. Jr. Douglas, R. L. Simons // Annals of Internal Medicine. — 1981. — Vol. 94. — №1. — P. 53-55.

13. Van Den Eeckhout, B. Rethinking IL-1 Antagonism in Respiratory Viral Infections: A Role for IL-1 Signaling in the Development of Antiviral T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, M. Ballegeer, J. De Clercq, E. Burg, X. Saelens, L. Vandekerckhove, S. Gerlo // Int J Mol Sci. — 2023. — Vol. 30. — № 24. — P. 15770.

14. Zhdanov, K. V. Diagnosis, treatment and prevention of acute respiratory diseases and influenza in the armed forces of the Russian Federation (methodological recommendations) / K.V. Zhdanov, Y.S. Khalimov, A.V. Shcheglov // Metodicheskiye rekomendatsii MO RF. 2021. — P. 95.

15. He, X. Recent advances in respiratory immunization: A focus on COVID-19 vaccines / X. He, X. Chen, H. Wang, G. Du, X. Sun // J Control Release. — 2023. — Vol. 355. — P. 655-674.

16. Kitchen, L. Role of U.S. military research programs in the development of U.S.-licensed vaccines for naturally occurring infectious diseases / L. Kitchen, D.W. Vaughn // Vaccine. — 2007. — Vol. 25. — № 41. — P. 7017-7030.

17. Peiruo, D. Influenza surveillance on the army population / D. Peiruo, M. Chungang, Z. Lili // J Prev Med Chin PLA. — 2002. — Vol. 20. — № 1. — P. 23-26.

18. Yesipov, A. V. The military security of the state during epidemics: history and modernity / A.V. Yesipov, A.V. Alekhovich // Military Thought. — 2022. — Vol. 1. — P. 65-77.

19. Kholikov, I. V. Theoretical and legal characteristics of modern global challenges and threats in the field of healthcare // Current issues of the state and law. — 2022. — Vol. 6. — № 4. — P. 547-555.

20. Drakina, S. A. The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children / S.A. Drakina, N.K. Perevoschikova N. K., I.A. Seliverstov // Detskie Infektsii. — 2019. — Vol. 18. — № 4. — P. 25-31.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вадимович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., доцент; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95

Мальцев Олег Вениаминович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein-m@yandex.ru

Касьяненко Кристина — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Сигидаев Алексей Сергеевич — доцент кафедры клинических дисциплин Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-982-420-91-91, e-mail: sigiday@yandex.ru

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-920-69-41, e-mail: mister.lishenko@mail.ru

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-911-974-56-30, e-mail: infectology@mail.ru

Сидорчук Сергей Николаевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., доцент; тел.: +7-901-300-23-62, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru,

Саулевич Андрей Валерьевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com